ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER

ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, **A. BIEDL**-PRAG, **TH. BRUGSCH**-BERLIN, **E. ENDERLEN**-HEIDELBERG, **H. E. HERING**-KÖLN, **W. HIS**-BERLIN, **F. KRAUS**-BERLIN, **O. LUBARSCH**-BERLIN, **C. v. NOORDEN**-FRANKFURT A. M., **R. PALTAUF**-WIEN, **E. PAYR**-LEIPZIG, **C. PIRQUET**-WIEN, **J. POHL**-BRESLAU, **F. SAUERBRUCH**-MÜNCHEN, **A. SCHITTENHELM**-KIEL, **W. STRAUB**-FREIBURG, **W. TRENDELENBURG**-TÜBINGEN, **P. UHLENHUTH**-MARBURG

REDIGIERT VON

F. KRAUS C. PIRQUET A. SCHITTENHELM
W. TRENDELENBURG

28. BAND

MIT 50 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Berger, Wilhelm. Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen. Ein experimenteller Beitrag zur Pathologie des Serumproteins und zur Proteinkörpertherapie. (Mit 6 Textabbildungen) 1

Langer, Hans. Die Desinfektionswirkung von Farbstoff-Metall-Kombination 45

Rauch, Hans. Blutbild und Blutkrise bei experimenteller Bleivergiftung . 50

Handorf, Heinrich. Ein neues Prinzip zum Nachweis der Veronalgruppe. Kritische Beiträge zur Diagnose der Veronalintoxikation 56

Platz, O. Wirkung des Atropins auf Puls und Blutdruck 81

Beutner, R. und **M. Busse.** Versuche zur Nachahmung der Zellteilung und karyokinetischer Figuren. (Mit 4 Textabbildungen) 90

Oppenheimer, Ernst. Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern. (Mit 2 Textabbildungen) 96

Koenigsfeld, H. und **E. Oppenheimer.** Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens. (Mit 9 Textabbildungen) 106

Amersbach, Karl. Elektrophysiologische Untersuchungen an der Kehlkopfmuskulatur. (Mit 8 Kurven im Text) 122

Schilf, Erich. Über experimentelle Erzeugung epileptischer Anfälle durch dosierte Starkstromenergie. Einfluß von Maßnahmen pharmakologischer, chirurgischer und serologischer Art auf die künstlich erzeugte Epilepsie 127

Gildemeister, Martin und **Robert Diegler.** Zur Lehre von der primären Schädigung des Herzens durch Starkströme. (Mit 1 Textabbildung) . 144

Joachimoglu, G. Die Pharmakologie des Arsenwasserstoffs 152

Bieling, R. und **S. Isaac.** Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. III. Der Mechanismus der Ausscheidung artfremder und vergifteter arteigener Blutkörperchen 154

Bieling, R. und **S. Isaac.** Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. IV. Die Bedeutung des Reticulo-Endothels 180

Nissen, Rudolf. Zur Frage der Wirkung von Schutzkolloiden bei kolloidalen Metallösungen. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des reticuloendothelialen Systems und der Eisenreaktion. (Mit 2 Textabbildungen) 193

Dieter, Walter und **Chou Sung-Sheng.** Zur Physiologie und Morphologie der Capillaren am Nagelwall bei gesunden Menschen. (Mit 3 Textabbildungen) 234

Kuré, Ken, Tetsushiro Shinosaki, Michio Kishimoto, Michisaburo Sato, Nobuo Hoshino und **Yoshinobu Tsukiji.** Die doppelte tonische und trophische Innervation der willkürlichen Muskeln. (Steigerung des sympathischen Tonus und der Sehnenreflexe) 244

Schkawera, G. L. Über die verschiedenen Stadien der Giftwirkung auf isolierte Organe. (Mit 6 Kurven im Text) 305

Siewert, A. K. Über aktive Diastole. (Mit 9 Textabbildungen) 324



Seite

Wels, P. Untersuchungen zur Frage der inneren Desinfektion. (Reagensglasversuche an Acridinfarbstoffen) 347

Rewiger, Konrad. Über den Einfluß kleiner Mengen Methylalkohols auf den Stickstoffstoffwechsel 368

Wagner, Richard. Über Phlorhizinglykosurie. Nach Versuchen, die an einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörung angestellt wurden. III. Mitteilung 378

Koennecke, Walter. Experimentelle Innervationsstörungen am Magen und Darm 384

Schiff, Erich und **Walter Sauer.** Ergographische Untersuchungen über den Einfluß der Diathermie auf das Leistungsvermögen menschlicher Muskeln 413

Busse, Margarete Agnes. Innersekretorische Erkrankungen, namentlich der Schilddrüse, in ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung 423

Autoren-Verzeichnis 449

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel. [Vorsteher: Prof. R. Doerr].)

Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen.

Ein experimenteller Beitrag zur Pathologie des Serumproteins und zur Proteinkörpertherapie.

Von

Wilhelm Berger.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Januar 1922.)

Der Weg zu einer vollen Einsicht in den Mechanismus der mit parentaler Einverleibung von Proteinkörpern arbeitenden therapeutischen Methoden führt über die möglichst umfassende Sicherstellung aller, durch solche Eingriffe ausgelösten Reaktionen des Organismus. Aus der Summe dieser Reaktionen greift die vorliegende Arbeit die Veränderungen am Serumprotein heraus und trachtet den Gesamtverlauf dieser Veränderungen festzulegen sowie in den Reaktionsmechanismus weiter einzudringen. Dazu wurde der Weg des Tierexperimentes beschritten, der in diesem Falle für den Anfang aussichtsreicher schien als die Analyse der bei Menschen möglichen Erfahrungen, denn derartige Untersuchungen sind an gesunden, niemals vorbehandelten Menschen nicht ohne weiteres im nötigen Umfange durchführbar und in der Dosierung begrenzt. Kranke aber sind wegen der geänderten Reaktivität ein wenig geeignetes Material, um allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu erfahren. Das lehrt auch die Durchsicht der bereits vorliegenden einschlägigen Befunde.

Den Vermehrungen und Verminderungen des prozentualen Proteingehaltes im Blute ist bisher eine relativ untergeordnete Bedeutung beigemessen worden. Man glaubte vielfach dem Protein eine Sonderstellung gegenüber den anderen geformten und nicht geformten Blutelementen einräumen zu müssen, derart, daß Proteinschwankungen lediglich sekundär durch Schwankungen des Blutvolumens oder besser der Wassermenge des Gesamtblutes ausgelöst würden.

Die folgenden physiko-chemischen Untersuchungen der Wirkung von Eiweißinjektionen auf die Zusammensetzung des Blutserums begründen jedoch die Annahme, daß manchen Schwankungen des Proteinspiegels die



Bedeutung einer ganz selbständigen Reaktion zukommen kann, also daß der Proteingehalt des Blutes auch primär, d. h. unabhängig vom Wasserhaushalt des Blutes variieren kann. Es bestünde sonach keine Berechtigung hinsichtlich des Auslösungsmechanismus zwischen den Schwankungen des Proteingehaltes und des Gehaltes an Erythrocyten, Harnsäure, Zucker u. a. im Blute einen grundsätzlichen Unterschied aufzustellen. Schon um die Möglichkeit eines solchen Sachverhalts zu kennzeichnen, empfiehlt es sich, auch auf das Serumprotein die übliche Nomenklatur anzuwenden und den Erhöhungen bzw. Verminderungen der Proteinkonzentration die bereits in der Überschrift verwendete Bezeichnung Hyperproteinämie bzw. Hypoproteinämie zu geben, analog längst geläufigen Ausdrücken wie Hyperurikämie, Hyperglykämie usw.

Eine solche Hyperproteinämie, und zwar die nach Eiweißinjektionen beobachtete, bildete den Gegenstand der hier mitzuteilenden Untersuchungen. Im ersten Teil der Arbeit sollen die ermittelten Tatsachen symptomatologisch wiedergegeben werden, der zweite Teil soll sich mit der Verwertung der Befunde für unsere Kenntnisse über die Pathologie des Serumproteins beschäftigen, und im dritten Teil soll auf die für die Klinik zu ziehenden Folgerungen eingegangen werden.

I. Versuchsergebnisse.

1. Methodik.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Die Blutentnahme erfolgte in den Morgenstunden am nüchternen Tier durch Einschnitt in die Randvene des Ohres, und zwar zur Verhütung künstlicher Änderung der Blutzusammensetzung, ohne Anwendung von Stauungsklemmen. Wo nötig, wurde eine Hyperämisierung des Ohres durch leichte thermische (Erwärmen mit der Hand) oder leichte mechanische Reizung (Beklopfen, Reiben) und nur ausnahmsweise durch flüchtige Xylolpinselung bewirkt. Im allgemeinen sind ja Erhöhungen des Capillardruckes und Vasodilatationen ohne Einfluß auf die Refraktion und den Trockenrückstand des Blutes (Asher, Böhm). Nach venöser Stauung (Reiss) und nach absichtlich intensiver Xyloleinwirkung (eigene Untersuchung) sind aber doch leichte Refraktionserhöhungen des Blutserums beobachtet worden, weshalb die angegebenen Vorsichtsmaßregeln eingehalten wurden. Die Blutverluste bei den einzelnen Untersuchungen wurden möglichst eingeschränkt und betrugen durchschnittlich 2 ccm. Nachträgliche artifizielle Konzentrationserhöhungen durch Verdunstung wurden durch rasches Austretenlassen des Blutes und Auffangen desselben in Wrightschen Kapseln sorgfältig vermieden. Das Zuschmelzen der beschickten Kapseln erforderte besondere Vorsicht, da Erwärmen des Serums dasselbe im Sinne einer Globulinvermehrung beeinflussen kann (Moll). Aus diesem Grunde wurde nur das mit Blut nicht benetzte



Ende zugeschmolzen; nach dem Erkalten wurde die Ampulle umgekehrt, das Blut in das zugeschmolzene Ende geschleudert und das andere Ende mit Plastilin verschlossen. Sodann kamen die Kapseln nach der Vorschrift von Reiss auf 20 Minuten in den Thermostaten (37°) zur Beförderung der Gerinnung und der Ablösung des Blutkuchens. Hierauf wurden sie zentrifugiert und bis zur Untersuchung, die tunlichst am gleichen Tag erfolgte, im Eisschrank aufbewahrt. Die so gewonnenen Sera waren fast stets klar und hämolysefrei. Nur solche Sera wurden zur Messung verwendet. Kontrolluntersuchungen ohne Aufenthalt im Thermostat zeigten keine Abweichung.

Zur Bestimmung der Konzentration und der Zusammensetzung des Serumproteins in Reihenversuchen mußten Methoden gewählt werden, die nur kleine Serummengen benötigen. Dieser Forderung genügte für die Messung der Gesamtproteinmenge die Methode von Reiss, bei welcher mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer das Lichtbrechungsvermögen des Serums bestimmt und daraus der prozentuelle Eiweißgehalt berechnet wird. Die Technik dieses Verfahrens ist ausführlich angegeben bei Reiss, Ergebnisse der Innern Medizin und Kinderheilkunde 1913 und Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden.

Zur Bestimmung des Globulin-Albuminverhältnisses an kleinen Serummengen standen mehrere Verfahren zu Verfügung:

1. Parallelbestimmungen von Refraktion und Viscosität. Nägeli hat auf dem Kongreß für innere Medizin 1913 darauf hingewiesen und die Hoffnung ausgesprochen, daß die Differenz der Refraktions- und Viscositätskurven des Blutserums in der Pathologie eine Verwertung finden könne. Dieser Gedanke wurde an seiner Klinik in einer Dissertation von Heyder weiter verfolgt und wurde dann durch Rohrer auf Grund eingehender Untersuchungen zu einem klinisch brauchbaren Verfahren für die Bestimmung des Globulin-Albuminverhältnisses ausgearbeitet. Die Technik desselben findet sich u. a. bei Rohrer, Deutsches Archiv für klinische Medizin 121, S. 221 und Nägeli, Blutkrankheiten 1919. Die Viscositätsmessung wird bei diesem Verfahren mit dem Hessschen Viscosimeter [„Laboratoriumsmodell“[1])] vorgenommen[2]). Dieses ermöglicht noch Viscositätsmessungen in der zweiten Dezimale. Die Grundlagen dieser Methodik beruhen auf der verschiedenen Viscosität, welche gleich konzentrierte Lösungen von Globulin und Albumin besitzen und sind bestätigt durch gleichzeitig und unabhängig ausgeführte Viscositätsmessungen von Chick und Lubrczynska, die in einem sehr großen Konzentrationsbereich getrennte Viscositätskurven der Albuminfraktion, der Euglobulinfraktion und auch der Pseudoglo-

[1]) Hersteller: Instrumentenmacher Büchi, Bern.
[2]) Siehe Hess, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 180, 61. 1920.



bulinfraktion ermittelten, ohne ihre Ergebnisse zu einem Meßverfahren für den Globulin-Albuminquotienten praktisch zu verwerten, sowie durch umfangreiche neuere Untersuchungen von Rohrer.

2. Die refraktometrische Messung der mit Ammonsulfat fraktionierten Serumproben. (Siehe Robertson, Journ. of biol. Chemistry 11, S. 177, 1912.)

3. Die Bestimmung der Goldzahl. (Siehe Reitstötter, Zt. f. Immunit. Forsch. 30, 1920.)

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde die erste Methode gewählt vor allem, weil sie die kleinsten Serummengen benötigt und mit der refraktometrischen Bestimmung des Gesamtproteins zusammen die einfachste Methode darstellt.

2. Befunde bei unbehandelten Tieren.

Als Kontrolle zu den Hauptversuchen wurden an 25 gesunden, unbehandelten und unter gleichen Bedingungen wie im Hauptversuch gehaltenen Kaninchen die physiologischen Durchschnitts- und Grenzwerte der Serumrefraktion und Serumviscosität bzw. die daraus zu berechnenden Zahlen für Gesamtprotein, Globulin- und Albuminmenge ermittelt. An 10 Tieren wurde die Größe der physiologischen oder durch unvermeidliche Versuchsfehler bedingten Schwankungen dieser Werte erhoben, die sich bei wiederholten Untersuchungen ergeben. Die mit der genannten Methodik erhaltenen Durchschnitts- und Grenzwerte zeigten eine so gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren und Methoden, daß darin zugleich ein Beweis für die Zuverlässigkeit der angewandten Methodik erblickt werden kann. Der Gesamtproteingehalt stimmte mit den zwischen 5% und 7% gelegenen Grenzwerten von Hammarsten, Moll, Langstein und Mayer, Fritsch, Hurwitz und Meyer überein. Ebenso zeigte das Verhältnis von Globulin zu Albumin bei allen Tieren eine ganz bemerkenswerte Übereinstimmung sowohl untereinander als auch mit den zwischen 1,5 und 3,1 begrenzten Proteinquotienten anderer Untersucher (Hammarsten, Langstein und Mayer, Homer Righetti, Hurwitz und Meyer). Die folgende Tabelle enthält den Albumin- und Globulingehalt in absoluten Mengen, d. h. nicht im Verhältnis von Globulin zu Albumin, sondern bezogen auf den Gesamtproteingehalt und erlaubt einen übersichtlichen Vergleich.

Physiologischer Serumproteingehalt bei Kaninchen (Grenzwerte).

Untersucher	Zahl der untersuchten Tiere	Gesamtprotein %	Globulin %	Albumin %	Bestimmungsmethode
Hurwitz u. Meyer	12	5—7	0,8—2,7	3,1—5,5	n. Reiß u. Robertson
Berger	25	4,9—7	1,3—2,4	4—4,9	n. Reiß u. Rohrer



Die Grenzwerte bewegten sich also bei 25 Tieren innerhalb so enger Grenzen, daß physiologische Schwankungen mit gröbern Ausschlägen auszuschließen sind. Beim Menschen kommen physiologische Schwankungen des Mischungsverhältnisses von Globulin und Albumin im Blutserum nicht in Frage, wie aus den Untersuchungsreihen Alders an 62 gesunden Personen hervorgeht. Da aber für das Kaninchen Angaben über genügende Konstanz des Gesamtproteingehaltes und des Proteinquotienten im Serum (Hammarsten, Langstein und Mayer, Hanson u. a.) auch Angaben über bemerkenswerte Schwankungen gegenüberstehen (A. E. Burckhardt, Limbeck und Pick, P. Th. Müller, Clark u. a.) wurden auch in dieser Hinsicht eigene Nachprüfungen unternommen, deren Ergebnisse natürlich nur für die in diesen Vorversuchen wie im Hauptversuch innegehaltenen Versuchsbedingungen (Entnahme kleiner Blutmengen bei Tieren im nüchternen Zustande usw). Geltung beanspruchen. In einer ersten Versuchsreihe wurden an mehreren Tieren in längeren Zeitabständen aufeinanderfolgende Untersuchungen vorgenommen, welche für ein und dasselbe Tier eine befriedigende Konstanz ergaben. In einer zweiten Versuchsreihe wurde durch Blutentnahmen in kurzen Abständen getrachtet, den allfälligen Einfluß wenn auch kleiner aber wiederholter Blutentnahmen klar zu legen. Aus den diesbezüglichen Untersuchungen seien im folgenden zwei Beispiele herausgegriffen:

Schwankungen der Serumproteinwerte an verschiedenen Tagen bei wiederholter Untersuchung **unbehandelter** Tiere:

Kaninchen H 97, unbehandelt.

Untersuchungstag:	1.	3.	6.	8. Parallelbestimmungen bei verschied. Technik der Blutentnahme			10.	12.	Maximale Schwankungsbreite
Refraktion (R) . .	54,1	56,3	57,8	55,5	55,2	54,6	55,1	56,4	2,4 Sk. T.
Viscosität (η) . . .	1,63	1,68	1,72	1,66	1,65	1,62	1,63	1,66	0,10
Glob. zu Alb. . .	37:63	36:64	37:63	36:64	37:63	33:67	34:66	33:67	33—37% Glob.
Gesamtproteinproz.	7	7,5	7,8	7,3	7,2	7,1	7,2	7,5	0,8
Globulinprozente .	2,6	2,7	2,9	2,6	2,7	2,3	2,5	2,5	0,6
Albuminprozente .	4,4	4,8	4,9	4,7	4,5	4,8	4,7	5	0,6

Kaninchen E 5, unbehandelt.

Untersuchungstag:	1.	2.		4.	8,	11.		Maximale Schwankungsbreite
		11h	19h			r. Ohr	l. Ohr	
Refraktion (R) . .	50,0	49,5	49,3	50,7	52,6	49,8	49,8	2,9 Sk. T.
Viscosität (η) . . .	1,51	1,50	1,52	1,51	1,56	1,52	1,52	0,06
Glob. zu Alb. . . .	31:69	30:70	35:65	27:73	28:72	33:67	1,52	27—35% Glob.
Gesamtproteinproz.	6,1	6,0	5,9	6,3	6,7	6,1	1,52	0,8
Globulinproz. . . .	1,9	1,8	2.0	1,7	1.9	2,0	1,52	0,3
Albuminproz. . . .	4.2	4,2	3,9	4,6	4,8	4,1	1,52	0,9



Es ergaben sich also bei obigen und ähnlichen Versuchsreihen im ganzen sehr konstante Werte für Refraktion und Viscosität des Serums normaler Kaninchen. Auf Eiweißkonzentration umgerechnet betrug die maximale Schwankungsbreite 0,8%, die Schwankung vom Mittelwert — 0,3% und + 0,5%. Die Schwankungen bewegten sich also um eine Mittellinie nach oben und unten ohne erkennbare Regelmäßigkeit. Die Ursache dieser Schwankungen braucht nicht in echten physiologischen Schwankungen gesucht zu werden, vielmehr deutet die große Konstanz des Albumin-Globulinverhältnisses darauf hin, daß es nicht in allen Fällen gelungen ist, bei der Entnahme äußere Einflüsse gleichmäßig genug zu gestalten. Diese Schwankungen erschweren keineswegs die Beurteilung der ganz regelmäßigen und gleichsinnigen Veränderungen nach Eiweißinjektionen. Die gegenteiligen Angaben in der Literatur können zum Teil durch die Methodik (Untersuchungen nach großen Aderlässen oder gar an Entblutungsseren) erklärt werden. Überdies können natürlich die verschiedensten beim Kaninchen nicht immer so leicht diagnostizierbaren pathologischen Vorgänge Schwankungen des Proteingehaltes herbeiführen. Bestimmungen bei Tieren, die bereits einen Infekt oder eine Antigeninjektion hinter sich haben, sind wegen der geänderten Reaktivität und vielfachen Labilität ihres Proteinspiegels nicht ohne weiteres als Normalbefunde zu bewerten.

Für die Untersuchung der pathologischen Vorgänge ist damit die notwendige physiologische und versuchstechnische Unterlage geschaffen, und es kann zu den nach Eiweißinjektionen erhobenen Befunden übergegangen werden, welche die eben fixierten, bei unbehandelten Tieren beobachteten Grenzen in der Regel deutlich überschreiten.

3. Befunde nach Eiweißinjektionen.

Zur Injektion wurden als artfremdes Eiweiß 2 ccm Serum (Pferdeserum, Menschenserum) oder 5 ccm einer 5 proz. Erythrocytensuspension vom Hammel verwendet. Die Einverleibung erfolgte vorzugsweise intravenös, vergleichsweise auch intraperitoneal. Die Mehrzahl der Befunde stammt von Reinjektionen vorbehandelter Tiere, vergleichsweise aber auch von Erstinjektionen, die — wie hier vorweggenommen sei — in wichtigen Punkten dieselben Proteinveränderungen nur mit abgeschwächter Intensität erkennen ließen.

Im ganzen wurden bei 20 Tieren nach parenteraler Eiweißzufuhr Reihenuntersuchungen ausgeführt, deren Ergebnisse noch durch stichprobenweise Untersuchungen bei weiteren Tieren bestätigt wurden.

Für die Analyse der Beobachtungen wurden alle Ergebnisse zur graphischen Darstellung gebracht, von der in den Abb. 1—6 einige Beispiele wiedergegeben sind. Das Studium der Proteinveränderungen an Kurven bot neben der besonderen Übersichtlichkeit zugleich den



Vorteil von etwaigen Korrekturen an der absoluten Höhe der erhaltenen Werte unabhängig zu machen, da es die ganze Beurteilung auf Vergleichswerte basierte. Im folgenden seien nun der Reihe nach die Veränderungen am Gesamtprotein, am Globulin und am Albumin besprochen.

Gesamtprotein.

Bestimmungen der physiologischen und pathologischen Schwankungen des Gesamtproteingehaltes sind erst seit etwa 20 Jahren dank Einführung der, mit kleinen Serummengen arbeitenden, refraktometrischen Eiweißbestimmungsmethoden (Strubell, Reiss, Strauss, Robertson) im größeren Umfange ausgeführt worden. Es wurden auf diesem Wege bei zahlreichen krankhaften Vorgängen Veränderungen der in der Volumseinheit Serum enthaltenen Proteinmenge (des prozentuellen Gesamtproteingehaltes) nachgewiesen.

Die Zustände, bei denen Refraktionserhöhungen und damit Eiweißvermehrungen des Blutserums nachgewiesen wurden, lassen sich den Ursachen nach etwa folgendermaßen gruppieren:

1. Eindickung des Blutserums durch Wasserabgabe aus dem Blut in die Gewebe, speziell durch große Wasser- und Blutverluste des Gesamtorganismus, also z. B. bei Ansammlung von Hydrops (Barlocci, Reiss, Blix) bei venöser Stauung (Reiss, Morawitz und Denecke), im Durst (Reiss) usw.

2. Eiweißvermehrung im zweiten Stadium des Hungers (Reiss) und bei übermäßiger Eiweißmast (Reiss, Schöneich).

3. Eiweißvermehrung bei manchen Kachexien (Nast).

4. Eiweißvermehrung bei Muskelarbeit (Rowe).

5. Eiweißvermehrung durch spezifische Tätigkeit der Organe (bei Drüsenfunktion nach Asher).

Eiweißverminderung im Blutserum ist dagegen beschrieben bei:

1. Verdünnung des Blutes z. B. bei nephritischer Hydraemie (v. Jacksch u. a.), bei Resorption von Exsudaten und Hydrops, bei der auch durch Trockengehaltsbestimmungen (Böhm) sichergestellten Hydrämie nach Aderlässen (Schöneich), auf welche nach 12—24 Stunden wieder eine Eiweißzunahme erfolgt. Ferner sogar nach reichlichem Wassertrinken bei Kindern, wobei sich eine Scheidung zwischen Wasser toleranten und Wasser intoleranten Kindern ergibt (Wimberger).

2. Inanition (Panum, Grawitz, Landau); Hungerödem (Schittenhelm und Schlecht, Jansen).

3. Mehrzahl der Neoplasmen (Reiss, Martius, Kämmerer und Waldmann, Löber, Loeper und Tonnet).

4. Narkose (Böhm, Mahnert).

In dieser Übersicht ist die größte und bestuntersuchte Gruppe von Proteinveränderungen nämlich jene, welche die Immunitätsforschung sowohl auf dem Gebiete natürlicher Infektionen, wie auf dem Gebiete experimenteller Immunisierungen beigebracht hat, übergangen worden um sie gesondert und etwas ausführlicher zu besprechen.

Es ist schon seit Becquerel und Rodier bekannt, daß durch Infektionskrankheiten der Eiweißgehalt des Blutes verändert werden kann. Diese Autoren wiesen 1848 beim Kindbettfieber eine Verminderung des Serumproteins

nach. Weitere Beobachtungen über Verminderung des Serumproteins im akuten Infekt machten Limbeck und Pick (1893), Strauss, Chajes, Engel, Sandelowsky, Reiss, Rowe u. a.. Dagegen wurde eine Erhöhung der Eiweißkonzentration in der Rekonvaleszenz nach akuten Infektionskrankheiten (Sandelowsky, Oppenheimer und Reiss) und bei chronischen Infekten, wie bei Lues (Winternitz, Rowe) und chronischer Tuberkulose (Nast, Adler) erhoben. Bei einzelnen akuten experimentellen Infektionen haben jedoch Hurwitz und Meyer auch eine Vermehrung des Eiweißes gefunden, und Langstein und Mayer schrieben dem Infekt generell eine Vermehrung der Eiweißkonzentration zu. Achard, Touraine, Saint Girons haben durch Reihenuntersuchungen den Gesamtvorgang einheitlich erfaßt, indem sie zeigten, daß bei allen akuten Infekten Proteinverminderung und Proteinvermehrung gesetzmäßig aufeinanderfolgen, wobei die Verminderung dem Fieberstadium, die Vermehrung der Rekonvaleszenz zuzukommen pflegt, und sie prägten für dieses Verhalten die Ausdrücke „Albumiémie descendante“ im Fieber und reaktionelle Hyperalbuminämie in der Rekonvaleszenz. Letztere scheint auch in manchen Stadien chronischer Infektionskrankheiten vorzukommen (s. o.).

Weniger geklärt ist das quantitative Verhalten des Serumproteins bei Immunisierung mit unbelebten Antigenen, da hierüber widersprechende Befunde vorliegen.

Nach Toxineinspritzungen fanden Joachim sowie Butjagin den Eiweißgehalt der damit gewonnenen Immunsera gesteigert. Langstein und Meyer, P. Ph. Müller bezeichneten den Eiweißgehalt des Plasma bei allen Immunisierungen als erhöht. Die ersten Serienuntersuchungen des Serums bei Immunisierungen mit Toxinen und Bakterien zeigten gewöhnlich ebenfalls eine Vermehrung des Gesamtproteingehalts (Hurwitz und Meyer). Moll gab nur ganz unwesentliche Gesamteiweißvermehrung nach Eiweißinjektionen an. Seine Untersuchungen sind jedoch, der damaligen Methodik gemäß, an Entblutungsaderlässen angestellt. Unter dieser Bedingung kann eine etwaige Erhöhung der Proteinkonzentration durch die Aderlaßhydrämie kompensiert sein, denn Asher sowie Böhm beobachteten bei größeren Aderlässen Verminderungen um 0,7% bis 1% des Gesamtproteingehaltes. Von anderen Autoren wurde die Proteinmenge im Serum immunisierter Tiere unverändert gefunden (z. B. von Homer Righetti nach Typhusbacilleninjektion), ja sie wurde sogar als vermindert bezeichnet von Castaigne und Chiray, sowie von Vaughan, Cumming und Glumphy nach Eiweißinjektionen. Erstere wiesen Verminderungen bis zu 1,3% nach und bezeichneten diese als reelle, d. h. nicht durch Verdünnung des Blutes bedingte, wie sie aus dem gleichzeitigen Verhalten von Erythrocytenzahl und Trockensubstanzgewicht folgerten.

In letzter Zeit haben Doerr und Berger die Untersuchung dieser Frage wieder aufgenommen und nachgewiesen, daß nach Eiweißinjektionen im Verlauf von 10 Tagen der prozentuelle Proteingehalt im Blutserum der behandelten Tiere (Kaninchen) mäßig aber deutlich und für längere Zeit ansteigen kann. Dieser Nachweis wurde von ihnen auf mehreren Wegen erbracht.

1. Dadurch, daß mit der Methode des quantitativen biologischen Eiweißnachweises (anaphylaktischer Reihenversuch nach Doerr und Russ) eiweißpräzipitierende Immunsera 10—20 mal wirksamer gefunden wurden als Normalsera, und zwar sowohl bezüglich der schockauslösenden als auch bezüglich der sensibilisierenden Dosis. Diese Stei-



gerung der antigenen Wirkung beruht allerdings nicht ausschließlich auf Vermehrung des Gesamteiweißes, sondern auch, ja vielleicht sogar hauptsächlich, auf der gleichzeitigen Globulinvermehrung.

2. Durch Vergleich der Durchschnittswerte und Grenzwerte der Refraktion und damit der Gesamtproteinmenge im Serum behandelter Tiere (7—9%) mit den Zahlen beim unbehandelten Tiere (5—7%).

3. Durch direkten Nachweis des Ansteigens der Serumrefraktion bei Untersuchung am gleichen Tier vor der Injektion und 10 Tage nachher.

Durch die mitzuteilenden weiteren Untersuchungen, welche das bereits eingangs bezeichnete Ziel hatten, den Verlauf dieser Veränderungen am Gesamtprotein und insbesondere den Verlauf der Veränderungen der zwei Hauptfraktionen zu studieren, erfuhren obige von Doerr und Berger beigebrachten Beweise für eine Vermehrung des Gesamtproteins eine weitere Bestätigung sowohl durch Vergrößerung des Beobachtungsmateriales, als insbesondere auch dadurch, daß sich die bei rasch aufeinanderfolgenden Untersuchungen gefundenen Werte der Gesamtproteinmenge zwanglos und mit großer Konstanz und Regelmäßigkeit in eine Kurve mit an- und absteigendem Schenkel einordnen lassen. Außerdem konnten durch diese Kurven die scheinbaren Widersprüche zwischen den teils Vermehrung teils Verminderung des Gesamtproteins ergebenden Untersuchungen verschiedenen Autoren dahin aufgeklärt werden, daß nach Eiweißinjektionen Verminderung und Vermehrung statthaben und aufeinander folgen können. Damit wurde auch die Erkenntnis gewonnen, daß der Gesamteiweißgehalt des Serums bei den einander so nahestehenden Vorgängen der natürlichen Infektion und der experimentellen Immunisierung grundsätzlich in gleicher Weise beeinflußt wird. Experimentelle Immunisierungen können also auch in bezug auf den Eiweißspiegel des Blutserums als Hilfsmittel für das Studium der komplizierteren und schwieriger dosierbaren Vorgänge beim Infekt angewendet werden. Untersuchungen der Vorgänge, die sich nach Eiweißinjektionen abspielen, gewinnen so eine, über die Pathogenese der durch Eiweißinjektionen ausgelösten Reaktionen hinausgehende, allgemeinere Bedeutung.

Die Einzelheiten des Verlaufes der Veränderungen der Gesamtproteinmenge mögen an Hand der Kurven in Abb. 1 und 2 erläutert werden. Nach Erstinjektionen (siehe z. B. Abb. 1, intraperitoneale Injektion einer 5proz. Suspension von gewaschenen Hammelerythrocyten) blieb der Eiweißspiegel gewöhnlich zunächst durch 24 Stunden nahezu unverändert (6,4% und 6,25% in Abb. 1), dann sank er bis zum dritten Tag ab (auf 5,9% in Abb. 1), um danach deutlich anzusteigen. Nach den folgenden zwei Reinjektionen wiederholte sich das gleiche Spiel



von Abfall und Anstieg, nur in rascherem Tempo. Die Reinjektion schien hier nicht eine qualitativ geänderte Reaktion auszulösen, sondern nur eine quantitativ gesteigerte. Die Untersuchungen hierüber, wie überhaupt über die „Frühsymptome“ am Serumprotein, sind noch nicht als abgeschlossen zu betrachten, da zunächst die ausgesprochenen und länger dauernden späteren Veränderungen das Hauptthema bildeten. In dieser Hinsicht geht aus der Gesamtkurve der Abb. 1 trotz der beobachteten initialen negativen Schwankungen deutlich die Tendenz zu einem Ansteigen der Kurve hervor.

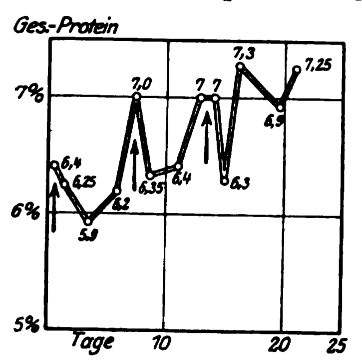


Abb. 1. Kurve des Gesamtproteins bei einer Erstinjektion und zwei Reinjektionen. Zeichenerklärung: ↑ Injektionstag.

Nach solchen Injektionen kann eine mäßige chronische Erhöhung des Proteinspiegels durch längere Zeit zurückbleiben. Weitere Reinjektionen vorbehandelter Tiere gehen daher häufig von einem schon von vornherein über den Durchschnittswert erhöhten Proteingehalt aus und können durch weiteren Anstieg zu besonders hohen Gesamtproteinwerten führen (z. B. in Abb. 2 intravenöse Reinjektion von 2 ccm Menschenserum). Auch diese zweite Kurve zeigt, daß der Proteinanstieg erst nach einer Periode von 3—4 Tagen einzusetzen pflegt; die initiale negative Phase ist an dieser Kurve nicht ersichtlich, wohl weil in den ersten Tagen keine Zwischenuntersuchungen gemacht wurden.

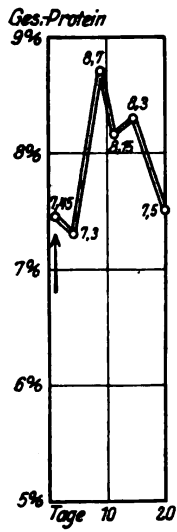


Abb. 2. Kurve des Gesamtproteins nach einmaliger Reinjektion von 2 ccm Pferdeserum bei einem vorbehandelten Kaninchen.

An dem die Vermehrung des Gesamtproteins bezeichnenden Teil der Kurve sind mit großer Regelmäßigkeit zwei Gipfel nachzuweisen, zwischen denen ein deutliches Wellental liegt, dessen tiefster Punkt zwischen den 30. und 60. Tag zu fallen pflegt (siehe Abb. 3 und 5). Dieses auf den ersten Blick unverständliche und anfangs Fehlbeobachtungen zugeschriebene Verhalten der Gesamtproteinkurve findet aber eine Erklärung, wenn gleichzeitig Bestimmungen der Globulin- und Albuminmenge vorgenommen werden. Bei Besprechung der letzteren Bestimmungen wird auf dieses Verhalten nochmals zurückzukommen sein.

Die Größe der Vermehrung ist naturgemäß auch bei gleicher Dosierung nicht in allen Fällen gleich. In dreiviertel der Fälle betrug die Eiweißvermehrung über 0,5%, und zwar meist etwa 1 %. Die größte nach einer einmaligen Reinjektion bei einem längere Zeit vorher vorbehandelten Tier beobachtete Protein-

vermehrung belief sich auf 2,2% und machte also eine Vermehrung des Ausgangswertes um ein Drittel aus. Der höchste Gesamtproteingehalt wurde nach Reinjektionen vorbehandelter Tiere mit etwa 9% Gesamtprotein erreicht; es ist sehr wahrscheinlich, daß noch enger aufeinanderfolgende Blutentnahmen die Proteinverschiebungen sowohl nach Häufigkeit als nach absoluter Höhe in noch ausgesprochenerem Maße nachweisen würden.

Schwankungen des Gesamtproteingehaltes bis zu 0,8% wurden auch bei nicht behandelten Kontrolltieren beobachtet. Was die pathologischen Proteinschwankungen von diesen physiologischen oder versuchstechnischen Schwankungen jedoch unterscheiden ließ, war nicht nur die Größe der Ausschläge, sondern — und das war besonderes dort von Wert, wo die pathologischen Schwankungen die sog. physiologische Schwankungsbreite nicht oder nur wenig überstiegen — die Konstanz, mit der sie durch den Eingriff immer wieder hervorgerufen werden konnten, sowie die Regelmäßigkeit, mit der sie stets nach einer und derselben Richtung bzw. Kurvenform verliefen, im Gegensatz zu den physiologischen oder versuchstechnischen Schwankungen, die sich nach beiden Richtungen bewegten, und schließlich, daß sie mit starken Verschiebungen des Globulin-Albuminverhältnisses einhergingen, während bei den „physiologischen" Schwankungen die Konstanz des Globulin-Albuminverhältnisses geradezu auffallend war.

Im Prinzip sind also an der Kurve des Gesamtproteins nach Eiweißinjektionen vier Phasen zu unterscheiden, die nicht in jedem Fall mit gleicher Deutlichkeit ausgeprägt sein müssen:

Norm.

1. Latenz.
2. Initiale Verminderung.
3. Erste Vermehrung.
4. Zweite Vermehrung.

Norm.

Globulin.

Schon im Jahre 1864 ist von Panum die Vermutung geäußert worden, es könnten unter pathologischen Verhältnissen nicht nur die Gesamtmenge des Serumproteins, sondern auch dessen Zusammensetzung bzw. Eigenschaften wechseln. In der Folgezeit wurden in der Tat bei einer großen Reihe von pathologischen Umständen qualitative Veränderungen am Serumprotein nachgewiesen, und zwar sowohl in Kombination mit quantitativen Veränderungen, sowie auch ohne solche. Nahezu ausschließlich handelte es sich um relative oder absolute Vermehrung des Globulins. Die Albuminfraktion wurde, so weit ihr über-

haupt Augenmerk geschenkt wurde, vermindert gefunden, und zwar vielfach nicht nur relativ, sondern auch absolut.

Solche Beobachtungen über **pathologische Globulinvermehrung** im Blutserum sind sowohl auf experimentell-pathologischem als auf klinischem Gebiete gemacht worden und in der physiologischen, immunologischen und klinischen Literatur zerstreut geblieben. Es erleichtert den Überblick über die ermittelten Tatsachen, wenn die Resultate nicht chronologisch, sondern ätiologisch zusammengestellt werden. Nach diesem Einteilungsprinzip sind etwa folgende pathologische Globulinvermehrungen zu unterscheiden:

1. Bei Infektionskrankheiten und experimentellen Immunisierungen. Es ist das jene Gruppe, aus welcher weitaus die meisten pathologischen Globulinvermehrungen bekanntgeworden sind, und zwar sowohl beim Menschen wie im Tierexperiment.

Nachdem Halliburton (1893) bei akuten Entzündungen Globulinvermehrung gesehen hatte, berichteten bald darauf Limbeck und Pick über Globulinvermehrung und gleichzeitige Albuminverminderung bei bakteriellen Infekten. Langstein und Mayer stellten bei experimentellen Infekten am Tier neben der Globulinvermehrung auch Fibrinogenvermehrung fest. Mehrfache Befunde liegen über Globulinvermehrung im Luetikerblut vor (Noguchi, Wladyczko, Misch, Rowe u. a.) und Winternitz hat in bestimmten Phasen dieser chronischen Erkrankung das Fibringlobulin, in den gleichen oder anderen Phasen das Serumglobulin vermehrt gefunden. Besonders ausgeprägt scheint ferner die Globulinvermehrung bei der croupösen Pneumonie zu sein (Rowe; in eigener Beobachtung bis zu 90% Globulin). Von weiteren sichergestellten Ursachen infektiöser Globulinvermehrung seien genannt Tuberkulose (Nast), Peritonitis nach Darmverschluß oder Perforation (Hurwitz und Whipple), ferner Tierseuchen, wie Rotz, Spirillenseuche, infektiöse Anämie der Pferde (Reitstötter). Die Globulinveränderungen sind aber nicht auf bakterielle Infekte beschränkt, sondern konnten auch bei Protozoenkrankheiten wie bei der Trypanosomeninfektion des Hundes (Nagana Trypanosomen) nachgewiesen werden (Mayer).

Die ersten Beobachtungen über Globulinvermehrung bei Immunisierungen mit unbelebtem Antigen stammen aus Heilseruminstituten, so von Szontag, Butjagin, Seng, Atkinson, Joachim u. v. a. bei Immunisierung mit echten Toxinen, wie Diphtherie und Tetanustoxin. Die gleiche Erscheinung beschrieb Jacoby im Ricinimmunserum und Hurwitz und Meyer sowie Reitstötter fanden sie auch bei Injektion von Endotoxinen, Glässner, Hurwitz und Meyer, Homer Righetti u. a. bei Injektion abgetöteter Bakterien. Ganz vereinzelt ist die Mitteilung von Emmerich und Tsuboi geblieben, die bei mit Schweinerotlauf hoch immunisierten Tieren das umgekehrte Verhalten, nämlich Albuminvermehrung und fast völliges Verschwinden des Euglobulins fanden. Dieses Ergebnis ist als im Widerspruch mit den Erfahrungen anderer Autoren stehend und auch wegen der von Emmerich und Tsuboi gegebenen Auslegung vielfach angegriffen und nicht weiter beachtet worden, vielleicht nicht ganz mit Recht, denn durch die noch mitzuteilenden Untersuchungsergebnisse über das Verhalten des Albumins könnte auch für diesen Ausnahmsbefund von Emmerich und Tsuboi eine Erklärung gefunden werden.

Eiweiß als Antigen ruft ebenfalls Globulinvermehrung hervor, ja nach Glässner sogar stärker als Bakterieninjektionen. „Grundlegende einschlägige Untersuchungen hierüber sind Moll zu verdanken, der die Globulinvermehrung nach Einspritzung von Vollserum wie auch von isolierten Eiweißkörpern (Euglobulin, Pseudoglobulin, krystallisiertes Albumin, Aleuronat) studierte. Doerr und Berger haben für Pferde- und Menschenserum analoge Feststellungen gemacht und sie



auch auf Hammelerythrocyten als Eiweißantigen ausgedehnt. Auch nach Proteinkörpertherapie beim Menschen ist das Phänomen beobachtet worden (Gow).

2. Bei parenteraler Einverleibung nicht antigener Eiweißkörper und Eiweißabbauprodukte. Hierher gehören die Globulinvermehrungen nach Gelatineinjektionen (Moll) und nach Peptoninjektionen (Moll im Tierexperiment, van den Velden beim Menschen).

3. Bei Neoplasmen (Rohrer, Löbner, Loeper und Tonnet).

4. Bei Intoxikationen und bei Medikamentenverabreichung. Hurwitz und Whipple versuchten die pathologische Globulinvermehrungen sogar einheitlich als Intoxikationserscheinung zu deuten. Sie wiesen das Symptom bei Autointoxikation bei Darmverschluß (allerdings stärker wenn bereits Peritonitis dazu getreten war, weshalb sie der Serumproteinuntersuchung differentialdiagnostischen Wert beimessen) nach, und Whipple und van Slyke fanden es nach Einspritzung von Proteasen, aber nur bei sehr großen bereits zur Intoxikation führenden Mengen. Von Medikamenten schrieben Cervello sowie Breinl dem Antipyrin eine globulinvermehrende Wirkung zu, während Hanson und Quarrie dem Antipyrin ebenso wie dem Chinin, Natrium cacodylicum und Thyreoidin einen solchen Einfluß abstreiten. In bezug auf das letztere fällt jedoch auf, daß sich aus den Zahlen, welche in neueren Arbeiten von Frowein und von Deusch für die Refraktion und Viscosität des Serums nach Thyreoidinanwendung gegeben werden, tatsächlich eine Globulinvermehrung berechnen läßt, wenn das Rohrersche Verfahren angewendet wird.

5. Bei Krankheiten im allgemeinen ohne Angabe der Krankheitsursache. Hierher gehören die Mitteilungen von F. A. Hoffmann (1864), Myer und Viglezio (1888) z. T. die nur sympromatologisch klassifizierten Befunde von Rowe bei Heilung von Frakturen und „aseptischen" Operationen sowie von Reitstötter bei Fieber.

6. Im Hunger. Auf diesem Gebiete sind die ersten Beobachtungen einer pathologischen Globulinvermehrung gemacht worden. Es sei an die bekannten Untersuchungen bei hungernden Hunden von A. Burckhardt, sowie von Tiegel, Wallerstein, Lewinski u. a. erinnert. Ghitens hat später neben der Serumglobulinvermehrung auch Fibringlobulinvermehrung beim Hungertier nachgewiesen.

Das Vorkommen von Globulinvermehrung ist also bei einer stattlichen Reihe von pathologischen Vorgängen sichergestellt.

Über den Verlauf dieser Globulinvermehrung und ihre Beziehungen zu gleichzeitig im Organismus sich abspielenden Vorgängen sind systematische Untersuchungen von Hurwitz und Meyer, sowie Hurwitz und Whipple mitgeteilt worden, die an Kaninchen Reihenuntersuchungen mittelst der Robertson-Methode durchführten, und zwar nach Injektion sowohl vermehrungsfähiger als auch nicht vermehrungsfähiger Bakterien, von Endotoxinen und — auf Grund ihrer bereits zitierten Vorstellungen über eine toxische Genese der Globulinvermehrung — auch nach Autointoxikation durch Ileus, nach Proteasinjektionen und bei Erkrankungen, bei deren Pathogenese sie eine besondere Einwirkung von Proteasen annahmen (Pankreatitis, Pleuritis, Peritonitis). In allen Fällen fanden sie das schon von mehreren Vorläufern betonte Absinken des von Hammarsten eingeführten Eiweißquotienten und darüber hinaus fanden sie eine absolute Vermehrung des



Gesamtproteins und Globulins und eine absolute Verminderung des Albumins, ferner bei Infektionen eine mit dem Fortschreiten des Infektes einhergehende Tendenz zum Ansteigen des Reststickstoffes.

Über den Verlauf der Globulinvermehrung nach Eiweißinjektionen liegen meines Wissens keine systematischen Untersuchungen vor. Es wurden daher mit der eingangs angegebenen Methodik solche Serienuntersuchungen in Angriff genommen und durchgeführt, anfangs in Unkenntnis der Arbeiten von Hurwitz und seinen Mitarbeitern, dann in der Absicht, die Basis der von diesen Autoren erhobenen und mit den selbst erhaltenen übereinstimmenden Befunden zu verbreitern und auch auf die Globulinvermehrung bei Eiweißimmunisierungen auszudehnen. Die erhaltene prinzipielle Übereinstimmung ist um so wertvoller als sie mit verschiedenen Proteinbestimmungsmethoden (Reiss-Robertson einerseits, und Reiss-Rohrer andererseits) gewonnen wurde. Die Anwendung von Eiweißinjektionen bot gegenüber Bakterieneinspritzungen und experimentellen Infektionen den Vorteil exakterer Dosierbarkeit, relativ gleichmäßigerer Beschaffenheit, sowie stärkerer Wirksamkeit des auslösenden Agens.

Bezüglich der Verwertung des Messungsergebnisses sei noch bemerkt, daß die kurvenmäßige Aufzeichnung des Proteinquotienten bzw. des in Prozenten der Gesamtproteinmenge ausgedrückten Verhältnisses von Globulin zu Albumin keine ausreichende und richtige Vorstellung über die stattgehabten Verschiebungen gäbe, da infolge der Gesamtproteinvermehrung die qualitativen Verschiebungen nicht nur rein qualitativ für sich allein betrachtet werden dürfen. Es wurden daher aus dem nach der physikochemischen Methode von Rohrer erhaltenen prozentuellen Globulin-Albuminverhältnis einerseits und aus dem nach Reiss berechnetem Gesamtproteingehalt andererseits für jede Serumprobe die in 100 g Serum enthaltene Globulinmenge und Albuminmenge berechnet, also die Serumprozente. Die aus diesen Zahlen gewonnenen Globulin- und Albuminkurven sollen nun diskutiert werden.

Im Prinzip wurde also aus der Beobachtung eines Ansteigens der Serumviscosität bei relativ schwächer steigender Refraktion auf eine Vermehrung des bei $^1/_2$ Sättigung mit Ammonsulfat erhaltenen Niederschlages, d. i. nach dem heutigen Sprachgebrauch auf eine Vermehrung des Totalglobulins (Euglobulin und Pseudoglobulin) geschlossen. Die Berechtigung dieses Vorgehens wird abgeleitet und begründet:

1. Aus den bereits zitierten Untersuchungen von Rohrer sowie von Chick über die verschiedene Viscosität von reinen Globulin- und Albuminlösungen.

2. Aus dem Nachweis, daß Erhöhung der Serumviscosität mit Erhöhung des Globulinniederschlages bei Aussalzen mit Ammonsulfat einhergeht.



3. Aus eigenen Kontrolluntersuchungen, die bei unbehandelten Tieren solche Viscositätsschwankungen vermissen ließen und schließlich

4. Aus der Tatsache, daß die von zahlreichen Untersuchern in der zweiten Woche nach Eiweißinjektionen mit anderen Methoden nachgewiesene Globulinvermehrung zeitlich mit der aus der physikochemischen Messung erschlossenen Globulinvermehrung zusammenfällt, und daß so eine stichprobenweise Kontrolle der physikochemischen Methode durch die chemische Methode an einem bestimmten Punkt der Globulin-

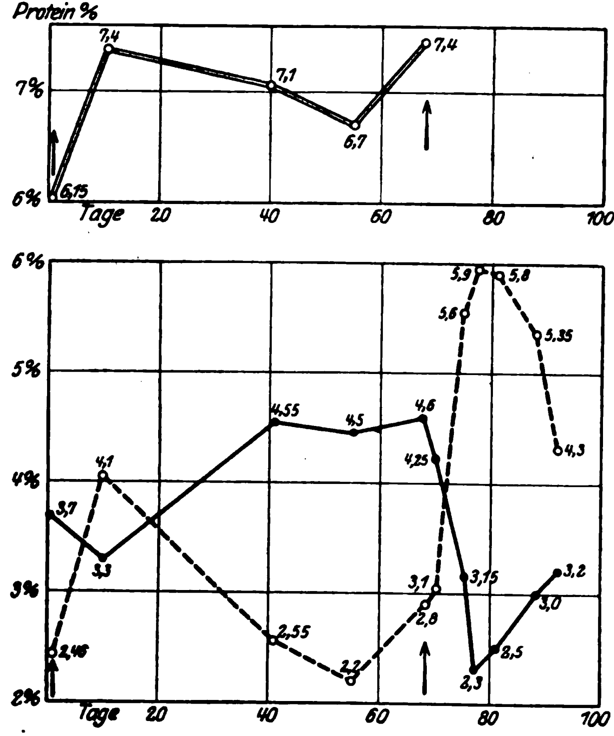


Abb. 3. Kurven von Gesamtprotein, Globulin und Albumin nach zwei in großem Abstande erfolgenden i. v. Reinjektionen von 2 ccm Serum. Doppelgipfel der Gesamtproteinkurve nach der ersten Injektion.

Zeichenerklärung: ═══o═══ = Gesamtprotein - - o - - = Globulin ——•—— = Albumin.

kurve vorliegt. Die prinzipielle Übereinstimmung der von Hurwitz und Meyer nach den auf das Serumprotein ähnlich wirkenden Bakterien- und Toxin-Injektionen mit anderer Methodik erhaltenen Resultate kann ebenfalls als Stütze für die Brauchbarkeit des Rohrerschen Verfahrens zu dem angewandten speziellen Zweck herangezogen werden.

Der Verlauf der Globulinveränderungen nach Eiweißinjektionen ließ eine ähnliche Mehrphasigkeit erkennen wie die Gesamtproteinkurve, ohne jedoch mit derselben streng parallel zu gehen (Abb. 3,



4 und 5). Zuerst wurde eine 1—3tägige Phase der Latenz, d. h. eine Phase unverminderter oder nur wenig verminderter Werte beobachtet, dann pflegte erst der eigentliche Anstieg einzusetzen. Ausnahmsweise verzögerte sich dieser auch länger, beispielsweise bis zum 10. Tag. Die Durchsicht aller Kurven, die Untersuchungen zwischen dem ersten und fünften Tag nach der Einspritzung enthalten, ergab jedoch für die Phase vor dem Anstieg unverkennbar eine gewisse Tendenz zu einem der Vermehrung vorausgehenden initialen Abfall (Abb. 4), der sich aber nach Erstinjektionen innerhalb der Fehlergrenze des Verfahrens hielt und nur durch die Gesamtheit der Kurven einigermaßen wahrscheinlich gemacht wird. Nach Reinjektionen konnte aber wiederholt eine deutliche, wenn auch flüchtige initiale Minusschwankung beobachtet werden, am ausgesprochensten in den Fällen, bei denen die Reinjektion von eine manaphylaktischen Schock gefolgt war. Der Unterschied zwischen Erst- und Reinjektion könnte einer qualitativ geänderten Reaktivität des sensibilisierten Organismus entsprechen, oder er kann auch nur auf einer bloßquantitativ gesteigerten Empfindlichkeit beruhen, die zur Folge hat, daß die gleiche Serumdosis bei der Reinjektion so wirkt wie eine beispielsweise doppelte Serumdosis bei der Erstinjektion gewirkt hätte. Es ist auch zu berücksichtigen, daß bei dem höheren Ausgangswert bei der Reinjektion eine prozentuell gleich starke Verminderung zu einem deutlicheren Ausschlag führen muß als bei einem Ausgangswert von 1%. So würde eine Abnahme auf die Hälfte im ersten Falle 1,5%, im zweiten Falle aber nur 0,5% betragen. Über diese initiale Globulinverminderung vor der Vermehrung sind durch häufige Untersuchungen unmittelbar nach dem Eingriff weitere Anhaltspunkte zu sammeln, da ihr unter Umständen eine recht prinzipielle Bedeutung zukommt, zumal nach Bakterien- und Toxin-Reinjektionen analoge, von den Autoren wenig beachtete, anfängliche Verminderungen des Globulingehaltes bekannt geworden sind (Homer Righetti, Hurwitz und Whipple).

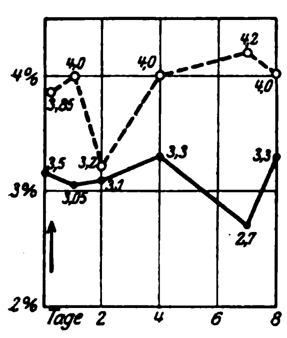


Abb. 4. Initiale negative Phase der Globulinkurve.

Zeitlich fiel die Phase der Globulinvermehrung zwischen den 4. und 50. Tag. Ihre durchschnittliche Dauer betrug bis zur Erreichung des Ausgangspunktes 20—30—40 Tage. Das Maximum der Vermehrung fiel gewöhnlich in die zweite Woche.

Der Größe nach erreichte die Globulinvermehrung zwar nicht die bei Infekten mitunter beobachteten Höchstwerte, übertraf jedoch relativ die Vermehrung am Gesamtprotein bei weitem. Der Ausgangswert des Globulins wurde in der Regel verdoppelt und stieg von

normalen zwischen 1% und 2% gelegenen Globulinwerten auf 3% bis 6%. Als Maximum wurde eine Zunahme von 3% beobachtet. Globulinwerte unter 3% gehörten bei frisch behandelten Tieren zu den Ausnahmen. Für den Fall eines Körpergewichtes von 2000 g und eines schätzungsweisen Blutvolums von etwa 100 g bedeuten obige Prozentzahlen zugleich absolute Werte, d. h. bei einer Steigerung des Globulingehaltes von 2% auf 4% steigt der absolute Globulingehalt des Gesamtblutes im ganzen um 2 g, vorausgesetzt, daß das Blutvolumen nicht vermindert wird. Da mit der Globulinvermehrung eine Albuminverminderung zu korrespondieren pflegte, und die Globulinvermehrung so ausgiebig erfolgte, kam es in der Phase der Globulinvermehrung in der Regel zu einem Kreuzen der Globulin- und Albuminkurve, also bis zur völligen Umkehr des normalerweise vorhandenen Verhältnisses von Globulin zu Albumin, ja es ist eine völlige Aufhebung des Albumingehaltes bekanntgegeben worden (Reitstötter nach Toxininjektionen).

An der Globulinkurve sind also von der Norm ausgehend im Prinzip ebenfalls 3—4 Phasen zu unterscheiden:

Norm.
1. Latenz.
2. Initiale Verminderung bes. nach Reinjektion.
3. Vermehrung.
4. Subnormale Werte (meist innerhalb der Fehlerbreite).

Norm.

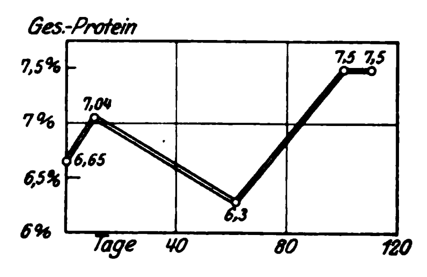
Albumin.

Da alle bisherigen Blutuntersuchungen der pathologischen Veränderungen des Serumproteins mit dem Zurückgehen der Globulinvermehrung abschließen, wurden in den vorliegenden Versuchen die Serumuntersuchungen darüber hinaus fortgeführt. Dabei ergaben sich die überraschenden Tatsachen, daß die Proteinveränderungen unter den gewählten Versuchsbedingungen bedeutend länger dauern können, als man wohl anzunehmen geneigt war, und daß nach Beendigung der Globulinvermehrung die Verschiebungen am Serumprotein nicht beendet sind, sondern noch weiterhin durch ein abnormes Verhalten des Albumins charakterisiert werden können.

Obwohl ein Teil der Albuminkurve bei Erörterung der Globulinvermehrung als damit korrespondierende Albuminverminderung bereits beschrieben wurde, soll die Besprechung der Albuminveränderungen doch auch in einem Stück die ganze Kurve berücksichtigen und unmittelbar von der auslösenden Injektion weg verfolgt werden. Es stellt sich dabei heraus, daß bezüglich der Albuminmenge im Blutserum — mit bestimmten Abweichungen allerdings — eine im Prinzip ganz analoge, aber keineswegs kongruente Phasenfolge vorhanden ist, wie sie bei der Gesamtproteinkurve und bei der Globulinkurve beobachtet wurde.



Die Albuminkurve (Abb. 3, 4, 5) setzte sich zusammen aus einer Phase der Latenz, die eher etwas länger dauerte als die Latenz der Globuline (s. Abb. 4), ferner ganz konstat aus der mit der Globulinvermehrung korrespondierenden Phase der Albuminverminderung, die jedoch bedeutend stärker und nachhaltiger verlief als die stets nur flüchtige und schwache, vielleicht auch inkonstante initiale Globulinverminderung. Die Dauer dieser Verminderung währte gewöhnlich solange wie die Globulinvermehrung und betrug durchschnittlich 1%, im Maximum 2,7%. Der Albuminspiegel konnte auf diese Weise sogar bis auf die Hälfte des Ausgangswertes sinken, um dann wieder anzusteigen.



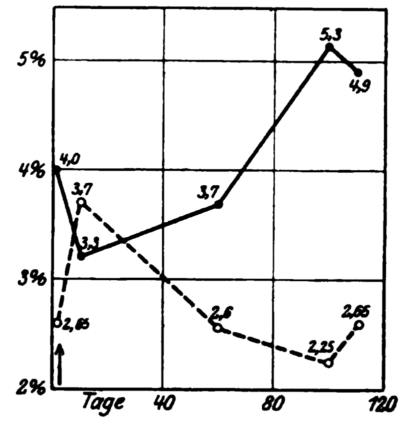


Abb. 5. Die Hyperalbuminämie. Doppelgipfel der Gesamtproteinkurve („Globulingipfel" und „Albumingipfel").

Mit der Rückkehr des Albumins zu „Normalwerten" war jedoch der endgültige Ausgleich noch nicht erreicht. **Auf die Verminderung des Albumins folgte eine Phase der Vermehrung des Albumins.** Der Globulingehalt blieb dabei ungefähr normal[1]). Diese letzte Periode der Albuminvermehrung erschien aber **erst sehr spät zwischen dem 60. und 120. Tag.** Die Höhe dieser Vermehrung bewegte sich zwischen 0,7 und 1,7% (!) gegenüber dem Ausgangswert, gegenüber dem tiefsten Punkt der Albuminkurve stieg die Albuminmenge bisweilen um 3%, also geradezu auf das Doppelte. Die Albuminkurve verlief also ebenfalls in drei Phasen:

Norm.
1. Latenz.
2. Verminderung.
3. Vermehrung.

Norm.

An der durch Eiweißinjektionen hervorgerufenen Hyperproteinämie sind somit nacheinander zwei Perioden zu unterscheiden, eine erste mit absoluter Vermehrung des Serumglobulins (Periode der Hyperglobulinämie) und eine zweite mit absoluter Vermehrung des Serumalbumins (Periode der Hyperalbuminämie). Die von Achard,

[1]) Im Beginne der Periode der Hyperalbuminämie kommt es auf diese Weise zu einem Divergieren der Albuminkurve von der Globulinkurve durch Ansteigen der Albuminmenge. Diesem Abschnitt aus der Gesamtbewegung der Serumproteine entspricht wohl der Befund von Rowe, der in der Rekonvalescenz mancher Krankheiten ein analoges Divergieren der beiden Kurven angegeben hat.



Touraine und Saint Girons ursprünglich für die Gesamtproteinvermehrung eingeführte Bezeichnung „Hyperalbuminémie“ wird zufolge der durch diese Verhältnisse notwendig werdenden Unterscheidung besser für die Bezeichnung der Periode der Vermehrung des Albumins reserviert und für die Gesamtproteinvermehrung soll der über die qualitative Zusammensetzung nichts präjudizierende Ausdruck Hyperproteinämie Verwendung finden.

Wie bereits erwähnt waren bei allen 20 Versuchen die „individuellen“ Abweichungen im Sinne einer verschieden starken oder unregelmäßigen Reaktion eigentlich auffallend gering. Der Versuchsausfall bot somit durch seine Gleichmäßigkeit und Konstanz eine ausreichende Grundlage in den beobachteten Veränderungen Gesetzmäßigkeiten zu sehen und nach den Gesetzen selbst zu fahnden.

Abänderungen der Versuchsanordnung werden voraussichtlich imstande sein, den Versuchsausfall in verschiedenen Punkten zu variieren. So scheint die bei Bakterien- und Toxininjektionen gemachte Wahrnehmung, daß intraperitoneale Einverleibungsart ausgesprochenere Verschiebungen des Serumproteins bewirkt als intravenöse (Hurwitz und Meyer) auch für den Vergleich von intraperitonealer und intravenöser Proteinkörperzufuhr zu gelten[1]). Die Untersuchungen über die Folgen der verschiedenen möglichen Variationen sind noch nicht abgeschlossen und sollen hier nicht weiter berührt werden, da es zunächst darauf ankam, bei einer möglichst einheitlichen und übersichtlichen Versuchsanordnung Grundgesetze der pathologischen Serumproteinveränderungen festzulegen und zwar mit Absicht speziell nach mehrmaliger Proteinzufuhr, da eine solche in der klinischen und serologischen Praxis sowie auch in bezug auf die Analogie mit Infektionskrankheiten in erster Linie in Frage kam.

II. Zur Pathologie des Serumproteins.

Parenteral zugeführtes Eiweiß wirkt, wie an mannigfachen Folgen zu sehen ist, ganz allgemein gesprochen, als pathologisches Reizmittel. Der Angriffspunkt ist nach fast allgemeiner Anschauung ein beinahe omnizellulärer. Aus der Gesamtsumme der Wirkungen dieses Reizes wurde die Beeinflussung des Serumproteins zum Gegenstand der Untersuchung gemacht und im ersten Abschnitt symptomatisch beschrieben. Im Anschluß daran soll nun der Versuch gemacht werden auf Grund der dabei bekannt gewordenen Tatsachen in die Vorgänge, die sich zwischen der Einführung des Reizmittels in den Körper und dem nachgewiesenen Reizerfolg abspielen, einen weiteren Einblick zu gewinnen.

[1]) Diese Beobachtung könnte als ein Beweismittel für die später noch zu erörternde Ansicht von Weichardt, Sachs, H. Freund angesehen werden, wonach intermediäre, etwa an der Injektionsstelle gebildete Stoffe die Ursache vieler Reaktionen des Organismus sind.



Das Studium der durch pathologische Verhältnisse bewirkten Funktionsstörungen ist eine der fruchtbarsten Methoden zur Erforschung der Pathologie und Physiologie somatischer Funktionen. In diesem Sinne hat auch die lückenlose Beobachtung des pathologisch geänderten Verhaltens des Serumproteins nach Eiweißinjektionen neues Material zur Pathologie und Physiologie des Serumproteins beigebracht, das geeignet ist eine erweiterte Einsicht in die Gesetze anzubahnen, nach denen im Organismus der Proteingehalt des Blutes geregelt wird.

Da ein Zustandekommen der beobachteten Refraktions- und Viscositätserhöhungen einfach durch Vermischung des Blutes mit dem aufgenommenen Serum schon rein rechnerisch auszuschalten ist, müssen reaktive Vorgänge im Organismus zur Erklärung des Zustandekommens herangezogen werden. Diese Vorgänge gliedern sich in die unmittelbare Beeinflussung der — in ihrer Gänze freilich nicht bekannten — Erfolgsorgane (Mechanismus der Reizauslösung) und in die reaktive Tätigkeit dieser Erfolgsorgane, durch welche die beobachteten Proteinveränderungen herbeigeführt werden (Mechanismus der Reizwirkung). In den zweitgenannten Teil der Vorgänge können wir leichter eindringen.

Dieser Teil des pathologischen Geschehens ist lange Zeit in einseitiger und unvollkommener Weise rein qualitativ vom Gesichtspunkt des besonders sinnfälligen antagonistischen Verhaltens der Globulin- und Albuminfraktion beurteilt worden. Die von einzelnen Autoren schon betonte, häufig jedoch auch bestrittene Tatsache einer Erhöhung des prozentuellen Gesamt-Eiweißgehaltes ist nach den Untersuchungen von Doerr und Berger als sichergestellt zu betrachten und zwingt dazu in dieser Frage in erster Linie den quantitativen Veränderungen die Aufmerksamkeit zu schenken.

Mechanismus der Reizwirkung.

Zustandekommen der Gesamtproteinveränderungen.

Quantitative Schwankungen eines normalerweise im Blute vorhandenen Bestandteiles können zustandekommen: 1. durch Änderung der in der Blutbahn enthaltenen Wassermenge (Gesamtblutvolum) bei gleichbleibender Substanzmenge (sekundäre Vermehrung oder Verminderung) oder 2. durch Änderung der Substanzmenge bei gleichbleibender Wassermenge (primäre Vermehrung oder Verminderung) sowie durch Kombinationen obiger Ursachen.

Bisher war man fast allgemein geneigt für das Protein im Blute ausschließlich die erste Möglichkeit anzunehmen. Da einerseits physiologischerweise der Gesamtproteingehalt eine große Konstanz aufweist und da es andererseits durch Bluteindickung (Durst, Flüssigkeitsverluste) und Blutverwässerung (Hydrämie) stets prompt gelang Erhöhung und



Abnahme des prozentuellen Eiweißgehaltes zu erzielen, hat man vielfach geglaubt, jede Erhöhung und Verminderung des prozentuellen Proteingehaltes auf diesem Wege erklären zu dürfen, indem man für physiologische und pathologische Verhältnisse eine Konstanz der, in der Gesamtblutmenge enthaltenen, absoluten Proteinmenge supponierte, allerdings ohne vollwertige Beweise dafür zu besitzen.

Die Frage, ob ebenso wie bei den meisten anderen Blutelementen auch beim Serumprotein primäre Schwankungen der Menge vorkommen können, war entschieden einer erneuten Prüfung wert und sie war einer solchen Prüfung bei Gelegenheit der vorgenommenen Untersuchungen hauptsächlich auf drei Wegen zugänglich:

1. Durch Vergleich der Änderungen des Proteingehaltes mit den durch die gleiche Einspritzung bewirkten Änderungen der übrigen Blutelemente. Bei rein sekundären Verschiebungen sind gleichsinnige, gleichzeitige und relativ gleich starke Schwankungen aller variablen Blutbestandteile zu erwarten.

2. Durch fortlaufende Bestimmung der qualitativen Zusammensetzung des Gesamtproteins. Rein sekundäre Verschiebungen werden den Eiweißquotienten im Serum nicht verändern.

3. Durch gleichzeitige Bestimmungen des prozentuellen Proteingehaltes und der Gesamtblutmenge mit einer für obige Fragestellung ausreichend genauen Methode.

Die erste und zweite der genannten Methoden kam zur Anwendung.

Bei einer großen Anzahl von Versuchen wurden gleichzeitig mit den Proteinwerten die Erythrocytenzahlen ermittelt. Dabei ergaben sich in der Regel nach Zeit und Stärke nicht entsprechende Bewegungen der Proteinwerte und Erythrocytenwerte ja häufig direkt entgegengesetzte Bewegungen.

Während der Gesamtproteingehalt zunahm, sank z. B. die Erythrocytenzahl bis auf die Hälfte des Ausgangswertes, so stark, daß das ausfließende und geronnene Blut schon mit freiem Auge als zellarm „verwässert" angesehen werden konnte. In diesem „verwässerten" Blut enthielt aber das Serum mehr Eiweiß als zuvor.

Die Hämoglobinverminderung und die morphologischen und färberischen Veränderungen der Erythrocyten ließen bei solchen, gewöhnlich mit stärkerer Abmagerung einhergehenden Fällen eine Schädigung der Erythropoese erkennen. Wenn aber eine, mitunter im Gefolge von Eiweißinjektionen vorkommende Schädigung der blutbildenden Gewebe angenommen werden muß, dann kann auch gegen die Bewertung von Erythrocytenzählungen der Einwand erhoben werden, es sei die zellulär bewirkte Abnahme der Erythrocyten größer als die angenommene, nebenherlaufende und an der Proteinvermehrung erkennbare Bluteindickung und es sei daher die stärkste Erythrocytenverminderung kein einwandfreier Beweis gegen einen Wasserverlust der Gesamtblutmenge. Durch den Nachweis direkter Beeinflussung der Erythropoese kommt in der Tat der von allen Blutelementen als brauchbarster angesehene Indikator von Verdünnungen und Eindickungen des Blutes in Wegfall. Aber es ist von fast allen übrigen quantitativ meßbaren Blutelementen bekannt, daß ihre Menge nach Eiweißinjektionen schwanken kann und



zwar bemerkenswerterweise so, wie der Proteingehalt mit anfänglicher Verminderung und folgender Vermehrung. Versuchte man die Kurven aller dieser Körper z. B. der Leukocyten, Lymphocyten, Blutplättchen, Blutfermente, des Blutzuckers, der Alkalireserve, des opsonischen Index, der Immunantikörper usw. miteinander und mit den Proteinkurven in einem Coordinatensystem zur Deckung zu bringen, so entstünde ein Feld von inkongruenten sich wirr schneidenden Linien, ein Beweis nicht nur für die relative Selbständigkeit aller dieser Veränderungen, sondern auch gegen gröbere Verschiebungen im Wasserbestande des Blutes. Denn solche müßten an allen diesen Kurven an irgendeinem gemeinsamen Zeitpunkte zum Ausdruck kommen. Die Veränderungen aller dieser zelligen und nicht zelligen Elemente des Blutes tragen den Charakter primär ausgelöster Reaktionen und bilden damit einen Anlaß auch für die nach der gleichen Ursache und nach dem gleichen Schema von anfänglicher Verminderung und nachfolgender Vermehrung verlaufenden Proteinveränderungen nach einem primären Zustandekommen zu suchen.

Der erste zur Prüfung eingeschlagene Weg lieferte also zwar keinen Beweis, wohl aber deutliche Hinweise für ein primäres Zustandekommen der Hyperproteinämie. Jedenfalls ist er aber den positiven Beweis für ein sekundäres Zustandekommen, wobei nach Zeit, Größe und Richtung gleiche Schwankungen aller Blutbestandteile zu erwarten gewesen wären, schuldig geblieben.

Das zweite zur Prüfung vorgeschlagene Mittel scheint ebenso auf die Möglichkeit primärer Beeinflussungen des Eiweißspiegels hinzuweisen, durch die starken qualitativen Verschiebungen des Serumproteins, die mit seiner Vermehrung Hand in Hand gehen.

Die qualitative Veränderung in der Periode der Hyperglobulinämie wäre vielleicht noch einer Erklärung sekundärer Genese nämlich durch Bluteindickung zugänglich, wenn man sich die Hilfsvorstellung zu eigen machte, daß bei der Eindickung ein Teil des feiner dispersen Albumins mit dem, die freie Blutbahn verlassenden Wasser austritt, während das gröber disperse Globulin zurückbleibt. (Mya und Viglezio.)

Auf diesem Wege könnte es, zugleich mit einer Vermehrung von Gesamtprotein zu einer Anreicherung von Globulin im Blute kommen, so wie es etwa nach Henseval durch Ultrafilter von bestimmter Dichte gelingt Globulin und Albumin voneinander zu scheiden und die Flüssigkeit oberhalb des Filters an Gesamtprotein und an Globulin anzureichern. Die Unwahrscheinlichkeit einer derartigen Hypothese (die sich in Widerspruch setzt mit den Erfahrungen über die Permeabilität der Gefäße [Asher]), geht daraus hervor, daß sie bei Anwendung auf die folgende Periode der Hyperalbuminämie versagt, und folgerichtig durchgedacht zur Annahme einer vermehrten Abgabe von Protein und zwar von Albumin aus den Geweben ins Blut führen würde. Gehen wir auch zur Erklärung der Hyperalbuminämie auf das Beispiel der Ultrafiltration ein, so ist nämlich durch Rückfiltration des Filtrates lediglich eine Wiederherstellung des früheren Zustandes denkbar. Die beobachtete Erhöhung des Albumingehaltes über den Ausgangswert kann durch Filtration in die Gefäße nur dann erreicht werden, wenn eine Flüssigkeit zur Verfügung steht, die albuminreicher ist als das vorher etwa ausgetretene normale Blutserum. Es müßte also dem Blute auch in diesem Falle mehr Albumin zugeführt werden, als vorher austrat und als dem normalen Albumin-

gehalt der Lymphe entspricht. Die Annahme einer Filtration durch die Gefäßwände könnte also die tatsächlichen Vorkommnisse nicht ausreichend erklären.

In ähnlichem Sinne spricht auch eine andere Überlegung. Wenn die qualitativen Proteinveränderungen durch die angenommene elektive Filtration herbeigeführt würden, dann müßte stets einer Zunahme von Globulin auf das Doppelte eine Albuminabnahme auf die Hälfte entsprechen. Das ist aber in der Regel nicht der Fall, wie aus den Kurven hervorgeht und wie im nächsten Abschnitt noch gezeigt werden soll.

Die Berücksichtigung der qualitativen Veränderungen neben den quantitativen läßt nach Ausschluß der Filtration als gemeinsamer Ursache hauptsächlich zwei Erklärungsmöglichkeiten offen, die den erwähnten Inkongruenzen im Antagonismus der Globulinmenge und der Albuminmenge im Serum gerecht werden könnten: 1. Die Vermehrung des Gesamtproteins ist einfach durch Wasserverlust des Blutes bedingt und nebenher läuft ein zweiter Vorgang, der an dem bereits im Blute vorhandenen Eiweiß also auf humoralem Wege die beobachteten anfangs im Sinne einer Erhöhung der Viscosität und der Ammonsulfatfällbarkeit verlaufenden Veränderungen bewirkt oder 2. die Vermehrung des Gesamtproteins ist durch vermehrte Abgabe von Protein seitens der vorderhand nicht näher zu definierenden Mutterzellen des Serumproteins bedingt, wobei der Proteinübertritt nicht nur in veränderter Menge, sondern auch in veränderter Zusammensetzung oder besser gesagt in veränderten Mengen der zwei Hauptgruppen des Globulins und des Albumins erfolgt.

Die erste Möglichkeit, nämlich die einer gleichzeitigen humoralen Umwandlung, ist aus verschiedenen zum Teil noch näher zu erörternden Gründen wenig wahrscheinlich; so wäre man unter anderem genötigt anzunehmen, daß beim ersten Gipfel der Hyperproteinämie das Serumeiweiß im Sinne einer Globulinvermehrung verändert wird zugleich mit einer Eindickung des Blutes, während beim zweiten Gipfel der Hyperproteinämie zwar das Serumeiweiß in antagonistischem Sinne geändert wird, aber ohne antagonistische Vorgänge im Wasserhaushalt. Dagegen ist durch die Annahme einer vermehrten Proteinabgabe aus den Geweben ins Blut eine sehr einheitliche Gesamtauffassung ermöglicht. Der erste Gipfel des Gesamtproteins käme durch die vermehrte Globulinabgabe und der zweite Gipfel durch die vermehrte Albuminabgabe zustande, wie das bei Betrachtung der Kurven ja auch offenbar den Anschein hat.

Die Berücksichtigung der g samten Versuchsergebnisse führt also doch wohl zur Erkenntnis, daß der *Proteingehalt des Blutserums nicht nur sekundär durch Eindickung und Verdünnung des Blutes, sondern auch primär durch vermehrte Abgabe aus bestimmten, noch nicht näher zu bezeichnenden Geweben schwanken kann, wie das für fast alle übrigen Blutbestand-*



teile bekannt ist, und daß nicht jede Veränderung der Proteinkonzentration des Serums ohne weiteres auf den intermediären Wasserhaushalt bezogen werden darf. Einen analogen Standpunkt hat für Wasser- und Eiweißabgabe an die Lymphe unlängst Meyer-Bisch eingenommen.

Damit soll eine Alteration des intermediären Wasserhaushaltes durch die Eiweißinjektionen natürlich nicht völlig in Abrede gestellt werden. Eine solche kann aber für das Zustandekommen der Proteinveränderungen in den hier untersuchten späteren Abschnitten nicht wesentlich sein, sondern die Vermehrung des Proteins dürfte hauptsächlich auf einer Vermehrung der Substanzmenge innerhalb der gegebenen Flüssigkeitsmenge beruhen und dies kann entweder durch eine erhöhte Produktion oder erhöhte Retention herbeigeführt sein.

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen über den Stickstoffwechsel nach Eiweißinjektionen ist man kaum berechtigt, die zweite Ursache, nämlich erhöhte Retention d. i. verminderter Verbrauch von Protein, als Ursache der Hyperproteinämie anzunehmen, denn alles deutet auf eine gesteigerte Eiweißzersetzung nach Eiweißinjektionen hin.

Die N-Ausscheidung im Harn pflegt nach solchen Eingriffen erhöht zu sein (Forster, Friedemann und Isaak, Castaigne und Chiray, Jobling u. v. a.) und die Erhöhung der N-Ausfuhr geht über die Zufuhr hinaus, so daß eine negative N-Bilanz resultiert auf Kosten von Körpereiweiß, das von Oppenheimer im Harneiweiß direkt nachgewiesen worden ist. Im gleichen Sinne spricht auch die in der Mehrzahl der eigenen Versuche und auch sonst nach Eiweißinjektionen ganz regelmäßig beobachtete Abmagerung, die von Schittenhelm und Weichardt den Namen proteinogene Kachexie erhalten hat. Bei Bakterien- und Toxineinspritzungen, nach denen ganz analoge Veränderungen am Serumprotein gefunden wurden, ist eine Tendenz zum Steigen des Rest N im Blute beobachtet worden (Hurwitz und Meyer). Ja sogar innerhalb der Zellen kann der Eiweiß N abnehmen und der nicht kogulable N zunehmen, wie Hashimoto und E. P. Pick nach Eiweißinjektionen für die Meerschweinchenleber zeigten und zwar bis zum 60. Tag.

Nach diesen Befunden ist es viel wahrscheinlicher, daß nicht ein verminderter Untergang von Serumprotein, sondern eine vermehrte Belieferung des Blutes Ursache der Proteinvermehrung ist. Auf die Art und Quelle der vermehrten Belieferung kann erst gemeinsam mit der Besprechung der qualitativen Veränderungen eingegangen werden.

Dagegen liegt es nahe, die vermehrte N-Ausscheidung wie Castaigne und Chiray mit der initialen Proteinverminderung in Beziehung zu setzen und die folgende Vermehrung als Überregeneration ausgelöst durch die Verminderung zu bezeichnen. Es ist jedoch fraglich, ob eine derartige Vorstellung den Kern der Sache trifft. Die Dinge liegen wohl komplizierter. So ist z. B. nicht zu übersehen, daß der vermehrte N-Verbrauch anscheinend bedeutend länger dauert, als die Proteinverminderung. Man bleibt auf sicherem Boden, wenn man sich vor der



Hand damit begnügt, die Proteinverminderung einfach in Analogie zu setzen mit der negativen Phase so vieler nach dem gleichen Eingriff ablaufender Vorgänge im Blut, wobei auch nichts darüber ausgesagt ist, ob diese Phase der Verminderung auf unzureichender Nachlieferung bei vermehrtem Verbrauch oder auf geänderter Verteilung beruht.

Zustandekommen der Globulin- und Albuminänderungen.

Versuche, den Mechanismus der qualitativen Veränderungen am Blutprotein zu erklären, müssen der Erfahrung Rechnung tragen, daß die qualitative Veränderung des Serumproteins nicht bei gleichbleibender, sondern bei wechselnder Proteinmenge vor sich geht, und sie müssen sowohl der Periode der Hyperglobulinämie als der Periode der Hyperalbuminämie gerecht werden. Diesen Forderungen genügen die bisherigen Hypothesen nur unvollkommen.

Die Hypothese von Moll. Über das Zustandekommen der Hyperglobulinämie, also der signifikantesten der durch Eiweißinjektion hervorgerufenen Veränderungen am Serumprotein besteht bis heute in der Hauptsache die von Joachim sowie von Moll geäußerte Hypothese zurecht, die auch in der letzten Zeit von Hurwitz und Meyer als eine zwar nicht vollbefriedigende aber doch wenigstens experimentell gestützte Anschauung anerkannt worden ist. Moll zog zur Erklärung einerseits die zeitliche Koinzidenz von Globulinvermehrung und Albuminverminderung und andererseits die von Moll in vitro scheinbar nachgewiesene Möglichkeit einer Überführung von Albumin in Globulin heran. Er nahm an, daß auch im Tierkörper eine solche Umwandlung statthabe.

Was die von Hurwitz und Meyer hervorgehobene experimentelle Stütze obiger Hypothese anlangt, so ist die Möglichkeit einer wirklichen Überführung von Albumin in echtes Globulin schon für den Reagenzglasversuch nicht unwidersprochen geblieben (Hammarsten, Gibson). Aber selbst wenn die Einwendungen Hammarstens widerlegt wären (Breinl, Ringer, Epstein und Bookmann), so wäre damit noch nicht einmal die Möglichkeit geschweige denn das tatsächliche Vorhandensein einer solchen Umwandlung in vivo erwiesen. Es ist ja natürlich schon Moll nicht entgangen, daß die Überführungsbedingungen des Reagenzglasversuches im Organismus nicht realisierbar sind. Moll benötigte eine bestimmte Temperatur (56—60°) und einen bestimmten Alkalenzgrad. Bei der viel niedrigeren Körpertemperatur wären zur Umwandlung Alkaleszenzgrade nötig, wie sie im Blute dank der Pufferwirkung der Blutsalze ganz undenkbar sind. Ein Beweis für das wirkliche Vorkommen einer Umwandlung von Albumin in Globulin in vivo liegt also eigentlich nicht vor. Vielmehr



erwachsen dieser Hypothese gewichtige Einwände aus der Kenntnis des Gesamtverlaufes der Proteinveränderungen. So steht der Annahme eines humoralen Überführungsvorganges vor allem im Wege, daß in den vorliegenden Untersuchungen der Antagonismus zwischen Globulin und Albumin weder in quantitativer noch in zeitlicher Beziehung ein durchgängiger war. In quantitativer Hinsicht entsprach der Zunahme auf der Globulinseite die Abnahme auf der Albuminseite durchaus nicht. Das müßte aber doch mit einiger Annäherung und Konstanz nachweisbar sein, falls einfach eine Umwandlung vorliegt. Statt dessen erschien aber fast durchwegs mehr Globulin als Albumin verschwand. Die folgende gekürzte Gegenüberstellung gibt darüber Aufschluß:

Tier	Globulinzunahme in %[1]	Albuminzunahme in %	Überschuß an Globulin in %
W 3	1,1	0,2	0,9
S 31	1,8	0,3	1,5
S 56	1,6	0,1	1,5
W 2	1,6	0,4	1,2
G 43	2,3	0,9	1,4

Mehrmals wurde auch beobachtet, daß während der Globulinzunahme das Albumin überhaupt nicht abnahm, ja sogar daß die Globulinzunahme von einer Zunahme des Albumins begleitet war.

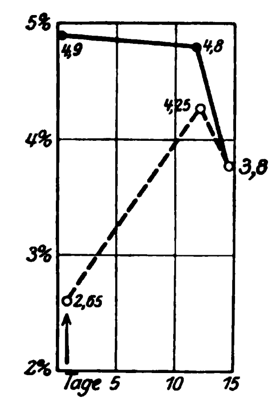


Abb. 6. Globulinvermehrung *ohne* Albuminverminderung. Verzögertes Absinken der Albuminkurve bei Injektion in der Periode der Hyperalbuminämie.

Auch in zeitlicher Hinsicht waren Globulinvermehrung und Albuminverminderung nicht zwangsläufig verknüpft. So war z. B. (s. Abb. 6) die Globulinvermehrung schon sehr ausgesprochen zu einer Zeit, als die Albuminverminderung noch gar nicht eingesetzt hatte.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß Globulinvermehrung und Albuminverminderung unabhängig voneinander verlaufen können, womit die Überführungshypothese nicht in Einklang zu bringen ist, es sei denn durch die Annahme eines Zusammentreffens zweier Vorgänge, nämlich der Umwandlung mit einer Erhöhung der Blutkonzentration.

Eine Schwäche des Versuches, die Hyperglobulinämie aus der Abnahme des Albumins zu erklären, liegt auch darin, daß eine solche Erklärung die Periode der Hyperalbuminämie nicht berücksichtigt.

[1]) Gemeint sind Serumprozente. Die Zahlen bezeichnen also die in 100 g Serum enthaltene Eiweißmenge in Grammen.



Zu den von chemischer Seite vorgebrachten Bedenken gegen die Hypothese einer Umwandlung von Serumalbumin in Serumglobulin gesellen sich die Ergebnisse neuerer Untersuchungen (Dale und Hartley Doerr und Berger) über markante immunologische Differenzen zwischen nativem Serumglobulin und Serumalbumin, wobei noch nachgewiesen wurde, daß das nach dem Mollschen Verfahren aus Albumin hergestellte künstliche Globulin diese Differenzen im anaphylaktischen Versuch nicht zeigt (Doerr und Berger). geradeso wie es auch nicht die für das echte Globulin charakteristische Verteilung des Stickstoffes (niederer Gehalt an Diamino-N) besitzt (Gibson).

Schließlich sei daran erinnert, daß Morawitz durch Auswaschung der Gefäßbahn mit serumfreien Erythrocytensuspensionen das gesamte im Plasma enthaltene Protein auf ein Minimum von etwa 1% herabgedrückt hat und dann beim Wiederersatz des künstlich entfernten Proteins ebenfalls den Globulingehalt ohne Albuminabnahme ansteigen sah, sogar zugleich mit einem Ansteigen des Albumingehaltes. Ähnliche Wahrnehmungen machten in diesem Punkte neuerdings Smith, Belt und Whipple bei Wiederholung der Versuche von Morawitz.

Es müssen also für Serumglobulinvermehrungen jedenfalls auch andere Möglichkeiten bestehen, als bloß die hypothetische humorale Metamorphose von Albumin in Globulin.

Die Proteinkurven nach Eiweißinjektionen legen eine solche Möglichkeit nahe und lehren, sowohl die quantitativen wie die qualitativen **Veränderungen am Serumprotein** als **celluläre Phänomene** anzusehen. Als Gründe wären im einzelnen anzuführen:

1. Eine so lange, mehrmonatliche Dauer kommt rein humoralen Umsetzungen nicht zu. Die bisher bekannten, an Dauer vergleichbaren Folgen von Eiweißinjektionen haben ebenfalls einen zellulären Sitz. Es sind das der anaphylaktische Zustand, dessen zellulärer Sitz heute wohl anerkannt werden muß (Doerr) und die N-Verschiebung in der Meerschweinchenleber (Hashimoto und Pick).

2. Gesamtprotein-, Globulin- und Albuminkurve zeigten übereinstimmend eine Dreiphasigkeit zusammengesetzt aus Latenz, Verminderung und Vermehrung, die bei den verschiedensten physikalischen und chemischen Reizungen von Zellen bekannt ist und als Hauptcharakteristikum zellulärer Reaktionen gilt (R. Schmidt).

3. Die durch die gleiche Ursache bewirkten Schwankungen in der Menge zahlreicher anderer Bestandteile des Blutes (Erythrocyten, Leukocyten, Blutzucker, Immunkörper) werden als im engeren Sinne cellulär bedingt, d. h. durch eine vermehrte Abgabe aus den Zellen und Geweben bewirkt angesehen und zeigen an, daß von Eiweißinjektionen eine große Reihe cellulärer Einwirkungen ausgeht, welche die Zusammensetzung des Blutes ändern und zu denen nach dem Ge-



sagten wohl auch die Einwirkungen auf die Mutterzellen des Serumproteins zu zählen sind.

Die Richtigkeit der cellulären Auffassung wird auch durch die Konsequenzen, die daraus abzuleiten sind, bestätigt, ja diese zelluläre Auffassung gibt geradezu den Schlüssel zu einem vertieften biologischen Verständnis der Erscheinungen. Die Reihenfolge der qualitativen Verschiebungen und die relative gegenseitige Unabhängigkeit derselben erscheinen dadurch in einem neuen Lichte.

In den mitgeteilten Versuchen wurde zuerst Globulinvermehrung dann Albuminvermehrung beobachtet. Diese Reihenfolge gewinnt eine innere Begründung, wenn man einerseits ihre zelluläre Genese annimmt und wenn andererseits Anschauungen zutreffen, wonach das Globulin im Serum das höherorganisierte dem eigentlichen Protoplasma näherstehende Eiweiß ist. Wird als Ursache der Hyperproteinämie eine vermehrte Proteinabgabe von seiten der Körperzellen angenommen, so erscheint es überaus verständlich, daß bei einer derartig pathologisch gesteigerten Abgabe gerade die weniger differenzierte, unstabilere und vielleicht Zellplasma ähnlichere Eiweißform zuerst vermehrt abgegeben wird und daß die weiter differenzierten Produkte (Albumin) zuletzt folgen.

Diese Vorstellung ist noch erweiterungsfähig und erfährt dadurch zugleich eine weitere Bestätigung, daß nach Eiweißinjektionen von verschiedener Seite auch Fibringlobulinvermehrungen beobachtet wurden, wobei es für obige Auffassung von besonderem Interesse ist, daß die Fibringlobulinvermehrung am raschesten auftritt und in die Zeit vor der Serumglobulinvermehrung zu fallen scheint.

Nachdem Moll (1903) berichtet hatte, daß nach Injektion von Proteinen und Peptonen der Fibrinogengehalt des Blutes ansteigt, fanden Langstein und Mayer (1904), daß bei experimentellen Infekten Fibringlobulinvermehrung und Serumglobulinvermehrung Hand in Hand gehen und stellten Moll und bald darauf auch P. Th. Müller nach Gelatine- und Eiweißinjektionen im Tierversuch (Hunde und Kaninchen) ebenfalls Fibringlobulinvermehrungen fest und zwar zwischen dem 2. und 8. Tag nach dem Eingriff. Beim Menschen hat Halliburton (1893) erwähnt, daß im Blutplasma bei akuten Entzündungen (Pneumonie, Pleuritis, Polyarthritis rheumatica, Erysipel usw.) Fibrinogen und Serumglobulin vermehrt seien, und weiteres berichtete van den Velden (1914) nach Proteinkörperzufuhr über eine akute, in 6—7 Stunden ablaufende und eine chronische 8—12 Tage dauernde Fibrinvermehrung. Modrakowski und Orator (1916) beschrieben nur eine kurz dauernde, unmittelbare Reaktion und zwar nach Erstinjektion Vermehrung, nach Reinjektion initiale Verminderung mit folgender Vermehrung. Sie bezeichneten dieses Verhalten als ein allgemeines Gesetz beim Eindringen von artfremdem Protein ins Blut. Loewy (1916) fand dagegen nur ganz geringfügige Ausschläge. Togawa (1920) hinwiederum beobachtete Ausschläge sogar bei Verwendung von arteigenem Serum und von Eigenserum. In neuerer Zeit (1921) bestätigten Frisch und Starlinger das Vorkommen von Fibringlobulinvermehrung bei Proteinkörpertherapie, lehnten aber die strenge Gesetz-



mäßigkeit, die Modrakowski und Orator angegeben haben, ab. Das mag für den Menschen zutreffen, zu einer bindenden prinzipiellen Ablehnung einer Gesetzmäßigkeit, müßten aber die Umstände, die eine Variation des Versuchsausfalles bewirken können, konstanter zu halten und sicherer zu überblicken sein, als das beim Menschen und besonders beim kranken Menschen der Fall ist. Abb. 5 gibt ein gutes Beispiel für die Veränderung der Ausschläge, falls in einem Stadium veränderter Reaktivität injiziert wird, wie hier, in einem von der vorausgehenden Injektion ausgelöstem Stadium der Albuminvermehrung. Hier kam es zur Globulinvermehrung vorerst ohne die übliche Albuminverminderung, wohl weil an der pathologisch gesteigerten Albuminvermehrung zäher festgehalten wurde infolge Nachwirken des alten Reizes neben dem neuzugefügten.

Auf einen Zusammenhang zwischen Fibringlobulinvermehrung und Serumglobulinvermehrung weisen auch die Befunde bei der menschlichen Pneumonie hin. Diese Erkrankung ist ja als Prototyp der Fibringlobulinvermehrung im Blute bekannt und gleichzeitig können bei ihr besonders hohe Globulinvermehrungen (90% in einem Falle eigener Beobachtung) zur Ausbildung kommen.

Aus der Kombination dieser Befunde von Fibringlobulinvermehrung nach Eiweißinjektionen mit den eigenen Befunden am Serumglobulin und Serumalbumin läßt sich das Gesetz abstrahieren, daß die **pathologische Proteinvermehrung** nach Eiweißinjektionen grundsätzlich in bestimmter **Reihenfolge** und zwar in drei Hauptperioden mit verschiedener qualitativer Zusammensetzung abläuft, so zwar, daß bei schematischer kurvenmäßiger Skizzierung auf einen **Fibringlobulingipfel** ein **Globulingipfel** und ein **Albumingipfel** folgen.

Diese Reihe verläuft in der Richtung absteigender Verwandtschaft zum Organeiweiß (im Sinne A. Schmidts) und abnehmender Fällbarkeit sowie zunehmender Dispersität und Stabilität. Es ist dieselbe Reihe, die Herzfeld und Klinger neuerdings als Abbaureihe des Proteins bezeichnen. Es ist hier nicht ohne Interesse, daß neuere immunologische Untersuchungen unter den Eiweißkörpern des Blutserums eine vom Euglobulin bis zur Endfraktion des Albumins führende Reihe mit abnehmender immunisatorischer Aktivität festgestellt haben. (Doerr und Berger.)

Daß im Organismus die Reihenfolge in der Richtung vom Fibringlobulin zum Albumin eingehalten wird, ist ein Grund mehr, die künstliche Änderung der Eiweißkörper durch Erhitzen, Dialyse usw., welche die umgekehrte Richtung einer Umwandlung von Albumin über Pseudoglobulin in Euglobulin und unlösliche Produkte einzuschlagen scheint, als Denaturierungen anzusehen und als Vorgänge, die dem biologischen Geschehen nicht gleichwertig sind.

Je nach Dosierung, Eiweißart und Reaktionsweise der behandelten Spezies sind jedenfalls graduelle Unterschiede zu erwarten, die unter Umständen die beschriebenen Erscheinungen weniger deutlich ge-



stalten. Im Prinzip aber dürfte die gegebene Auffassung das Richtige treffen, ja vieles spricht sogar dafür, daß das Gesetz dieser Reihenfolge nicht auf die Proteinvermehrung nach Eiweißinjektionen beschränkt ist.

Auch nach Injektion von Bakterien, besonders von Pneumokokken und Streptokokken, Toxinen, Tuberkulin, Gelatine oder Pepton sind in zahlreichen Versuchen Fibringlobulinvermehrungen nachgewiesen worden (Langstein und Mayer, Th. Pfeiffer, Reye, Modrakowski und Orator, Frisch und Starlinger usw.). Nach den gleichen Eingriffen sind aber auch, zum Teil von denselben Autoren, häufiger von anderen, die in einem späteren Abschnitte untersuchten, Serumglobulinvermehrungen ermittelt worden. Bei einer größeren Reihe von Infektionskrankheiten sind seit langem Fibringlobulin- und Serumglobulinvermehrungen und zwar ebenfalls häufig nacheinander festgestellt (Andral, Becquerel, Rodier, Halliburton, Th. Pfeiffer u. a.) und A. E. Burckhardt hat auch neben der Globulinvermehrung im Hunger in dem einzigen Versuch, in dem er danach fahndete, eine Fibringlobulinvermehrung gefunden, was Githens später bestätigen konnte.

Bei all diesen Zuständen und auch bei den durch Röntgenbestrahlung, Diathermie usw. (Kaznelson und Lorant, Frisch und Starlinger) hervorgerufenen Fibrinogenvermehrungen sollte getrachtet werden, den Gesamtverlauf der Proteinverschiebungen zu erfahren durch gleichzeitige Verfolgung von Fibrinogen, Globulin und Albuminwerten, denn in dem vorliegenden Material sind doch nicht zu übersehende Winke dafür vorhanden, daß die nach Eiweißinjektionen beobachtete Reihenfolge auch auf andere pathologische Proteinverschiebungen anzuwenden ist.

Der Grund für die Entwicklung der Reihe: Fibringlobulin — Serumglobulin — Serumalbumin ist in der Verfassung des Organismus gelegen und von der Art des Eingriffes relativ unabhängig, denn auch der physiologischen Verhältnissen am nächsten kommende Wiederersatz des künstlich entfernten Plasmaproteins in den Versuchen von Morawitz schlug die gleiche Reihenfolge ein. Die geschilderten pathologischen Proteinveränderungen dürften deshalb wohl einem, pathologisch gesteigerten und abgeänderten, physiologischen Vorgang entsprechen.

Aus den Untersuchungen von Morawitz, bei denen der Wiederersatz von Fibringlobulin in 24 Stunden und von Globulin und Albumin in einer Woche vollzogen war, geht auch hervor, daß der langsame Ablauf der Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen nicht auf einer absoluten Unfähigkeit des Erfolgsorgans zu schnellerer Produktion, sondern auf den Besonderheiten der Reizwirkung bzw. der Einstellung des Organismus zu derselben beruhen muß.

Die Tatsache, daß es gesteigerte physiologische und pathologische Proteinbelieferungen des Blutes gibt, bei welchen die drei Hauptfraktionen des Plasmaproteins das Fibrin-



globulin, das Serumglobulin und das Serumalbumin nicht gleichzeitig, sondern nacheinander und ganz gesetzmäßig in der angegebenen Reihenfolge vermehrt ins Blut abgegeben werden, ist auffallend. Sie ist mit der hier vertretenen cellulären Auffassung des Problems so gut vereinbar, daß sie eine weitere Bestätigung dazu bildet, denn sie legt die Vermutung nahe, daß *zwischen den Hauptgruppen der Plasmaeiweißkörper zellulär bedingte, genetische Unterschiede bestehen.*

Diese genetischen Unterschiede werden durch die weitere, bereits erwähnte und ebenfalls gerade mit der zellulären Anschauung übereinstimmende Beobachtung einer *Diskontinuität* zwischen der Phase der Hyperglobulinämie und der Hyperalbuminämie noch besonders markiert. Schon die Fibringlobulinvermehrung ist mit Wahrscheinlichkeit von der Serumglobulinvermehrung abgesetzt, denn die Fibringlobulinvermehrung wurde von ihren Untersuchern stets mit dem 8. Tage als bereits beendet erklärt, während die Serumglobulinvermehrung nach den hier vorgelegten Kurven erst in der zweiten Woche deutlich ausgesprochen erscheint. Die Diskontinuität zwischen der Serumglobulinvermehrung und der Serumalbuminvermehrung geht aus den Gesamtproteinkurven (siehe Abb. 3 und 5) hervor, die, wie bereits erwähnt, zweigipflig verliefen, wobei der erste Gipfel der Periode der Hyperglobulinämie und der zweite Gipfel der Periode der Hyperalbuminämie entsprach. Der Knick zwischen den beiden Gipfeln der Gesamtproteinkurve ging durch die Regelmäßigkeit des Auftretens zwischen den genannten zwei Phasen und durch die Größe der Abnahme (bis zu 1 %) über Fehlbeobachtungen deutlich hinaus.

Der zeitliche Unterschied in der Genese der Globulinvermehrung und der Albuminvermehrung könnte *topisch* bedingt sein, etwa so, daß analog wie für die Formelemente des Blutes für Globulin und Albumin eigene Mutterzellen bestehen, bzw. daß innerhalb einer einheitlichen Mutterzelle des Serumproteins sozusagen getrennte Zellbezirke für die Globulinbereitung und für die Albuminbereitung vorhanden sind, eine Vermutung, die vorläufig jedenfalls ohne Beweis dasteht. Den bisher bekannten Tatsachen würde im Großen und Ganzen auch eine Erklärung entsprechen, welche den genetischen Unterschied nicht so sehr als topisch, sondern als *zeitlich* begründet ansieht und etwa besagt, daß die zunächst nicht näher bezeichneten Mutterzellen des Serumproteins je nach ihrem augenblicklichen *Funktionszustand* normale Mengen oder ein Mehr an Globulin oder ein Mehr an Albumin ins Blut abgeben.

Eine gewisse Schwierigkeit für diese zweite Auffassung bietet der Umstand, daß nicht nur die Vermehrungsgipfel von (Fibringlobulin) Serumglobulin und -albumin, sondern auch die Wellentäler der anfäng-

lichen Verminderung von (Fibringlobulin) Serumglobulin und Serumalbumin nacheinander verlaufen und weiter der, ebenfalls durch Annahme der ersten Alternative zwangloser erklärbare, Umstand, daß die Vermehrungen nicht kontinuierlich ineinander übergehen, sondern sprungweise.

Die Globulinvermehrung im Serum besitzt auch Pendants in der Gewebschemie, in der einzelne Tatsachen bekannt sind, die lehren, daß auch in den Geweben und Zellen der Eiweißgehalt quantitativ und qualitativ variieren kann. So hat Steyrer an dem nach Nervendurchschneidung degenerierenden Skelettmuskel eine Verschiebung des Muskeleiweißes nach der Globulinseite (Vermehrung des Myoglobulins) nachgewiesen.

Ist aber innerhalb der Zellen pathologischerweise ebenfalls eine Globulinvermehrung möglich, so erhebt sich für denjenigen, der eine zelluläre Entstehung der Hyperglobulinämie annimmt sofort die Frage, ob nicht dem Zustandekommen der Globulinvermehrung im Blute eine Globulinvermehrung in gewissen Zellen parallel oder vorausgeht. Die Hyperglobulinämie könnte die Folge und ein humorales Spiegelbild einer gleichartigen primären zellulären Globulinvermehrung sein. Diese Auffassung ist nicht ganz aus der Luft gegriffen, sondern es läßt sich dafür auch ein experimenteller Beleg finden, den — allerdings einem etwas anderen Gedankengang folgend — P. Th. Müller beigebracht hat. Er wies nach Bakterieninjektionen, einem Eingriff, der zu Fibringlobulin- und Serumglobulinvermehrung im Blute zu führen pflegt, zugleich mit der Fibringlobulinvermehrung im Blut auch eine Fibringlobulinvermehrung im Gewebe (Knochenmark) nach. Es wäre eine weitere wertvolle Bestätigung der hier vertretenen Anschauung von einem zellulären Mechanismus der Hyperglobulinämie möglich, wenn darauf gerichtete Untersuchungen den bei P. Th. Müller angegebenen Parallelismus der humoralen und zellulären Eiweißveränderungen verallgemeinern und sicherstellen würden.

Pohl, der auf Grund der Mollschen Überführungshypothese annahm, daß die Globulinvermehrung auf Kosten des Blutalbumins erfolgt, hat trotzdem an die Möglichkeit gedacht, daß sich der Gesamtbestand der Organeiweißkörper gleichzeitig qualitativ verändere. Die von Pohl veranlaßten Versuche von F. Pick zeitigten allerdings ein negatives Resultat. Dagegen konnte bald darauf Orglmeister nachweisen, daß in parenchymatös erkrankten Nieren eine starke Globulinvermehrung und Albuminverminderung statthaben kann und insbesondere fand er auch nach Injektion von Rinderserum eine geringe Globulinvermehrung in der Niere. Leider fehlen die zur Deutung der Befunde unumgänglichen Parallelbestimmungen über den Globulingehalt des Blutserums.

Orglmeister fand in wässerigen Organextrakten von Kaninchennieren durch Ammonsulfatfraktionierung und Wägung der Niederschläge auszugsweise folgende Verhältniszahlen:



	Englobulin	Pseudoglobulin	Albumin
Normal	**6%**	**44%**	**50%**
24 Stunden nach kurzer Abklemmung der Nierenarterie	13,7%	66,3%	20,0%
Nephrose und Nephritis z. B.	37,8%	39,2%	23,0%
	19,0%	66,3%	20,0%

Zum Verständnis der Übereinstimmung der Globulinvermehrung bei der zirkulatorisch hingeleiteten aseptischen Nekrose mit der Globulinvermehrung bei chemischen Agenzien, weist Orglmeister auf die einheitliche Auffassung nekrobiotischer Prozesse im Sinne von Fr. Kraus hin, eine Auffassung, die in gleichem Maße die pathogenetische Einheitlichkeit der bei den verschiedensten pathologischen Vorgängen zu beobachtenden Hypoglobulinämien beleuchtet.

Der Parallelbefund P. Th. Müllers und der ganze Ablauf der Veränderung nach Eiweißinjektion tönen jedenfalls den Gedanken an, daß in diesen Befunden vielleicht ein elementares Reaktionsgesetz der Cellularpathologie verborgen ist, wonach eine große Reihe von pathologischen Vorgängen in der Zelle mit einer Verschiebung des Eiweißbestandes nach der Globulinseite verbunden ist, eine Verschiebung, die sich dann sekundär im umgebenden Medium der Körperflüssigkeiten äußern kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die celluläre Auffassung der pathologischen Hyperproteinämie mit den in der Literatur vorliegenden Tatsachen gut in Einklang zu bringen ist, und daß die aus einer solchen Auffassung erfließenden Konsequenzen ebenfalls die celluläre Auffassung bestätigen und in der Tat geeignet sind, das Verständnis der Vorgänge zu erweitern und neue Zusammenhänge aufzudecken.

Mechanismus der Reizauslösung.

Die Erörterung des Mechanismus der Hyperproteinämie setzte im vorigen Abschnitt erst an dem Punkte ein, wo die Eiweißinjektion auf einem nicht näher definierten Wege bereits auf die Mutterzellen des Serumproteins eingewirkt und eine vermehrte Abgabe an das Blut in Gang gebracht hat. Es ist dabei nicht untersucht worden, wie das Eiweiß diese Einwirkung ausübt und wie die vermehrte Abgabe bewerkstelligt wird.

Es frägt sich nämlich, ob der Anstoß dazu ausgeht direkt vom parenteral zugeführten Eiweiß bzw. seinen Abbauprodukten oder indirekt im Sinne von Weichardt, Sachs, H. Freund u. a. von Stoffen, die im Organismus als Reaktionsprodukte auf die Injektion hin entstehen (Freund denkt an Stoffe, die beim Blutplättchenzerfall frei werden), ferner ob die Proteinveränderungen eine selbständige Reaktion des Organismus sind, die von den zahlreichen anderen, von Eiweißinjektionen veranlaßten, Reaktionen losgelöst werden kann oder ob sie mit einer oder mehreren dieser Reaktionen untrennbar und wesentlich verbunden sind.





Für eine definitive Beantwortung dieser Grundfragen liegt zur Zeit nicht genügend Material vor, wohl aber ist es auf Grund des vorliegenden möglich, auf einzelne Teilfragen des Problems einzugehen.

Zunächst kann zur Frage Stellung genommen werden, ob die Gesamtheit der Veränderungen von der initialen Verminderung des Albumins abgeleitet werden kann. Das lange bekannte Wechselspiel zwischen Globulinvermehrung und Albuminverminderung und das in den vorliegenden Untersuchungen bekannt gewordene Gegenstück von Globulinverminderung und Albuminvermehrung könnte zur Annahme verleiten, daß die Änderung des normalen Gleichgewichtes zwischen Globulin und Albumin durch die Albuminabnahme den Anstoß zu einer reparativen und überschießenden Globulinvermehrung gibt. Diese Hypothese hätte den Vorzug, daß die Albuminabnahme mit der in dieser Periode nachgewiesenen gesteigerten N-Ausfuhr begründet werden könnte. Für die Beurteilung dieser Möglichkeit gewinnen die beobachteten Ausnahmen vom Antagonismus zwischen Globulin und Albumin eine Bedeutung. Da sich gezeigt hat, daß die Globulinvermehrung auch ohne Albuminverminderung einzusetzen vermag, kann die Globulinvermehrung nicht sekundär von der Albuminverminderung abhängen, sondern sie muß der primäre Vorgang sein.

Eine zweite, durch die Häufigkeit des Vorkommens der Hyperproteinämie bei Immunisierungen nahe gelegte Frage ist die nach den Beziehungen zwischen der **Hyperproteinämie und der Immunisierung.**

Mit dieser Frage haben sich Hurwitz und Meyer beschäftigt und mitgeteilt, daß im Serum Antikörper (Hämolysine, Agglutinine) erscheinen können, ehe die Eiweißvermehrung nachweisbar wird. In den eigenen Versuchen ließ sich durch vergleichende Proteinbestimmungen und Präzipitinbestimmungen ebenfalls kein Parallelgehen dieser zwei Serumveränderungen nachweisen, sondern ein Auseinandergehen, aber im gegensätzlichen Sinne als bei Hurwitz und Meyer. Die Eiweißvermehrung trat wiederholt vor den Präcipitinen auf, und sie war bisweilen nachweisbar, ohne daß im Verlauf der Behandlung eine nennenswerte Präcipitinreaktion mit dem Serum des Tieres erzielt werden konnte[1]). Wenn sich diese Wahrnehmungen weiter bestätigen, so würden Agglutinine und Präzipitine, die sich in vitro bei kolloidchemischer Betrachtung prinzipiell verschieden erweisen (Doerr), auch zu der gleichzeitig mit der Antikörperproduktion ablaufenden Hyperproteinämie und Störung des Eiweißstoffwechsels insofern in einem gegensätzlichen Verhältnis stehen als das Optimum der Agglutininproduktion erreicht wird, bevor es zu einer stärkeren

[1]) Dagegen war nie eine Präcipitionsreaktion (über 1 : 50) nachweisbar ohne Hyperglobulinämie.



Erhöhung des Serumeiweißgehaltes und vielleicht auch Eiweißverbrauches kommt, das Optimum der Präzipitinproduktion aber erst bei einem relativ höheren Grade der Hyperproteinämie und evtl. auch negativer N-Bilanz.

Aus der Inkongruenz zwischen der Vermehrung der Immunkörper und der Eiweißkörper im Blute darf jedoch nicht ohne weiteres auf eine Inkongruenz der Produktion dieser beiden Körper geschlossen werden, denn der Gehalt der Immunkörper im Blut ist kein Maßstab für deren Produktion, sondern nur für deren Abstoßung von den Zellen ins Blut. Das illustriert am besten eine im Laufe der Versuche gemachte Beobachtung.

Es wurden drei bereits vorbehandelte Kaninchen (L 2, L 3, L 4) 5 Tage nach der letzten vorausgegangenen Injektion reinjiziert. Das Serum aller drei Tiere zeigte unmittelbar vor der Reinjektion bereits eine deutliche Globulinvermehrung. Der Globulingehalt war gegenüber dem Anfangswert von 1,5% auf 3% gestiegen. Der Präzipitintiter war zu dieser Zeit fast Null. Alle drei Tiere reagierten auf die Reinjektion mit einem schweren anaphylaktischen Schock, der bei L 4 akut mit Exitus endigte. Trotz Fehlen humoraler Antikörper (Präzipitin) war in diesem Falle zur Zeit der Hyperproteinämie die Produktion der Antikörper bereits in vollem Gange, wie der anaphylaktische Schock beweist. Bei 2 Tieren einer anderen Serie wurde ein schwerer Schock ausgelöst zu einem Zeitpunkt, da im Serum sowohl Antikörper als auch die pathologische Globulinvermehrung fehlten.

Um das Verhalten der Proteinvermehrung zur Produktion der Antikörper zu studieren, genügen daher Paralleluntersuchungen, die sich nur auf den Nachweis der Antikörper im Serum erstrecken, nicht. Auf Grund des völlig negativen Antikörpernachweises im Serum bei schon ausgesprochener Hyperglobulinämie könnte zwar ein Zusammenhang zwischen dem Erscheinen der beiden Körper im Blute und wohl auch deren Identität geleugnet werden, aber nicht ein Zusammenhang zwischen der Produktion derselben.

Hurwitz und Meyer hätten auf Grund ihrer eigenen Versuche noch einen anderen Beweis für Unterschiede in der Produktion hinzufügen können durch den Hinweis, daß sie ja auch, wie bereits andere Autoren, nach Zufuhr nicht antigener Stoffe (Gelatine, Pepton) Hyperproteinämie gefunden haben. Doch ist auch diesem Argument gegenüber zu bedenken, daß es nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse fraglich geworden ist, ob zwischen antigenen und nichtantigenen Stoffen ein so scharfer Unterschied gemacht werden kann, daß er zu einer solchen Beweisführung berechtige.

Diese Überlegungen und das Vorkommen von wahrscheinlich recht ähnlichen Veränderungen am Serumprotein nach Einverleibung gewisser Medikamente, im Hunger und vielleicht auch nach physikalischen Eingriffen rücken aber immerhin die Möglichkeit in den Vordergrund, daß eine der durch die parenterale Eiweißzufuhr ausgelösten Reaktionen, und zwar ein solcher Teil der Gesamtreaktion, der auch im Mechanismus



zahlreicher anderer krankhafter Vorgänge wiederkehrt, die Hyperproteinämie bei Immunisierungen bedingt. Danach gehörte die Hyperproteinämie eher zu der Gruppe der unspezifischen Begleiterscheinungen spezifischer Reaktionen des Organismus, wie etwa die Leukocytose, das Fieber oder die Abmagerung, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß trotzdem zwischen der Hyperproteinämie und dem Immunisierungsvorgang doch noch anderweitige und engere Beziehungen bestehen können als mit den eben genannten unspezifischen Begleiterscheinungen.

Paltauf hat hervorgehoben, daß fast alle Maßnahmen der „Proteinkörpertherapie" hohes Fieber zur Folge haben, und er hielt es für möglich, daß bei den so hetorogenen Eingriffen die Fieberreaktion das gemeinsame Heilmittel abgebe. In diesem Sinne könnte man auch beim Versuche einer weiteren Erfassung der Pathogenese der Hyperproteinämie an das Fieber als Vermittler denken, wie es Reitstötter getan hat, allerdings ohne einen direkten Beweis dafür zu erbringen. Diese Anschauung ließe sich nicht aufrecht erhalten, wenn auch die nach nicht fieberhaften Anlässen (z. B. Hunger) beobachteten Proteinveränderungen sich als identisch mit den nach fieberhaften Anlässen beobachteten erweisen würden, was von vornherein nicht unwahrscheinlich ist, zumal in den eigenen Untersuchungen die Temperaturmessung keine sicheren Beziehungen zwischen dem Temperaturverlauf und der Hyperproteinämie ergab.

Aus der Reihe der weiteren pathogenetisch in Betracht kommenden Ursachen ließe sich aber doch ein Moment herausschälen, das auf alle bei der Ätiologie der Globulinvermehrung aufgezählten Anlässe zuträfe. Es wäre das die Möglichkeit einer pathologisch gesteigerten Einschmelzung von Organeiweiß.

Glässner ist es schon aufgefallen, daß bei seinen mit artfremdem Eiweiß injizierten Tieren die Stärke der Globulinvermehrung der Stärke der Abmagerung beinahe parallel ging. Moll bestritt die strenge Parallelität. Winternitz vermutete in den vermehrten Eiweißstoffen im Blut mancher Luetiker erstens Antikörper, zweitens Stoffwechselprodukte der Krankheitserreger und drittens Zerfallsprodukte der affizierten Gewebe. Modrakowski und Orator bezeichneten als Ursache der Fibrinogenvermehrung bei Proteinkörpertherapie eine Beeinflussung der Lebertätigkeit, und van den Velden bezog sie auf eine histogene Gleichgewichtsstörung, durch die es zu einer Änderung der Stabilität des Blutes komme, ein Befund, der sich im Prinzip mit dem durch lokale Prozeduren anämisierender Natur erreichten Folgen decke. Hurwitz und Meyer sahen in den Proteinveränderungen den Ausdruck einer von Intoxikation, Fieber und Abmagerung begleiteten Stoffwechselstörung und dachten anfänglich an eine Fermentmobilisation im Sinne Joblings, gaben aber an, daß mit der Steigerung des Rest-N allerdings kein fixer Zusammenhang bestehe. In letzter Zeit leiteten Frisch und Starlinger die von ihnen beim Menschen gefundene Fibrinogenvermehrung in Anlehnung an Herzfeld und Klinger aus dem Zerfall von Körperzellen ab, welche ihr Eiweiß dem Abbau preisgeben, als dessen erste Stufe, dann Fibringlobulin im Blute erscheint. Im Gegensatz zu den genannten



Autoren leugnen Hanson und Quarrie, deren Ergebnisse allerdings auch in anderer Beziehung im Gegensatz zu der überwiegenden Mehrzahl der vorliegenden Befunde stehen, jede Abhängigkeit des Globulin- und Albumingehaltes im Serum von der Intensität des N-Stoffwechsels.

In den eigenen Untersuchungen wurde die stärkste Globulinvermehrung bei den Tieren gefunden, bei denen auch die proteinogene Kachexie und die Gewichtsabnahme am ausgesprochensten war. Man könnte also vielleicht von der Vorstellung einer nicht näher definierten Reizwirkung auf die Mutterzellen des Serumproteins abgehen und die Proteinveränderungen einfach als Ausdruck und Begleiterscheinung einer Einschmelzung von Organeiweiß auffassen. In den eigenen Versuchen wurden aber auch (wie bereits bisher von Moll) ohne merkliche Gewichtsabnahme Globulinvermehrungen beobachtet, und auch bei Hurwitz und Meyer findet sich ein Beispiel beträchtlicher Proteinveränderungen (Albuminabnahme um 2%) bei noch unvermindertem Körpergewicht und unbeeinflußtem Rest-N. Da Hyperproteinämie auch ohne Abmagerung vorkommt, scheint eine Gewebseinschmelzung größeren Umfanges nicht die unbedingte Voraussetzung der Serumproteinveränderungen zu sein, sondern es ist damit zu rechnen, daß vielleicht schon ein derselben vorausgehendes Stadium einer pathologischen Störung im Eiweißmechanismus der Zellen zur Auslösung der Hyperproteinämie genüge oder daran beteiligt sei. Das Vorkommen derartiger Störungen des intrazellularen Eiweißhaushaltes, die zunächst ohne N-Verlust der Zelle einhergehen, beweist ja die Untersuchung von Hashimoto und E. P. Pick an der Leber immunisierter Meerschweinchen.

Die zurzeit bekannten Tatsachen sprechen sonach doch sehr dafür, daß die beobachteten Proteinkurven die Folge oder der unmittelbare Ausdruck einer beginnenden oder schon ausgesprochenen Gewebseinschmelzung sind.

Auf die weitere Frage, ob die vermehrte Proteinabgabe durch Zellzerfall oder ohne solchen zustande kommt, soll hier nicht eingegangen werden. Ebenso wird auch davon abgesehen, die Zweckmäßigkeit und die Bedeutung der Proteinveränderungen zu erörtern, da die physiologischen Aufgaben der Plasmaproteine zu unvollkommen bekannt sind.

III. Klinische Anwendungsmöglichkeiten.

Die auf experimentellem Wege beim Tiere ermittelte Kenntnis vom Gesamtverlauf jener Proteinveränderungen im Serum, die durch Eiweißinjektionen ausgelöst werden, kann für die Klinik in mehrfacher Hinsicht Bedeutung gewinnen.

Nach den bisher von verschiedenen Seiten zusammengetragenen Teilbeobachtungen am Menschen ist es wahrscheinlich, daß die Wandlungen des Serumproteins beim Menschen im Wesen die gleichen sind.



Durch die Ergebnisse des Tierexperimentes wären in diesem Falle wichtige Vorgänge bei der Proteinkörpertherapie dem Verständnis nähergerückt und manche Zusammenhänge wenigstens in Umrissen sichtbar gemacht worden.

Wenn sich die Proteinveränderung des Serums bei Proteinkörperbehandlung des Menschen als nicht nur prinzipiell gleichwertig, sondern auch von genügender Intensität erweisen, was von vornherein wegen der gewöhnlich angewandten geringeren Dosierung nicht sicher ist, dann würden fortlaufende Bestimmungen der drei Hauptfraktionen des Serumproteins auch in der Klinik Eingang und Platz finden Sie könnten unter die von Weichardt aufgestellten Maßmethoden des Effektes parenteraler Proteinzufuhr aufgenommen werden und in weiterer Folge zur Indikationsstellung und Kontrolle der Wirkung bei Durchführung therapeutischer Proteinkörperanwendungen dienen. Ferner legt die beobachtete dreimonatliche Dauer der Proteinverschiebungen im Serum ein wichtiges Zeugnis ab für die Größe und Nachhaltigkeit der durch parenterale Proteinzufuhr bewirkten „Umstimmung" des behandelten Organismus.

Über das engere Gebiet der Proteinkörperbehandlung hinaus bilden die Analogien der Proteinveränderungen nach Eiweißinjektionen mit denen bei den übrigen experimentellen Immunisierungen und bei den Infektionskrankheiten eine Anregung, sich künftig nicht mit stichprobenweisen Bestimmungen des einen oder anderen Eiweißteiles des Blutplasmas zu begnügen, sondern auch bei Infektionskrankheiten systematisch fortlaufende Bestimmungen der drei Hauptfraktionen vorzunehmen, ein Verfahren, dessen Prinzip bei Anwendung auf den zelligen Anteil des Blutes große Erfolge in theoretischer und praktischer Hinsicht zu verzeichnen hatte. Da mit kleinen Blutmengen gearbeitet werden muß, empfehlen sich für die Fibrinogenbestimmungen die Methode von Wohlgemuth, für die Gesamtproteinbestimmung die Methode von Reiss und für die Bestimmung des Verhältnisses von Serumglobulin zu Serumalbumin die Methode von Rohrer. Neben manchen Einblicken in den Ablauf der beobachteten Erkrankungen verspricht ein solches Vorgehen auch eine gewisse Ausbeute in diagnostischer und vielleicht noch mehr in prognostischer Beziehung.

Schließlich ist das Ergebnis der systematischen Serumproteinuntersuchungen von praktischem Belange für die vielgeübte Anwendung des refraktometrischen Verfahrens zum Studium der Wasserbilanz und speziell des intermediären Wasseraustausches zwischen Blut und Geweben.

Bisher wurde aus Refraktionserhöhung des Serums auf Bluteindickung und aus Refraktionsverminderung auf Hydrämie geschlossen. Das ist einseitig, denn die mitgeteilten Untersuchungen haben

gezeigt, daß auch mit einer primären Erhöhung der Eiweißmenge im Blut zu rechnen ist. Es ist das ein praktisches Ergebnis der Untersuchungen, das in Übereinstimmung steht mit den auf anderem Wege gewonnenen Feststellungen von Bogendörfer und Nonnenbruch. Diese Autoren kamen auf Grund gleichzeitiger Bestimmung von Erythrocytenzahl, Refraktion und Serum NaCl zur Ansicht, daß die Bestimmung der Refraktion allein keinen brauchbaren Maßstab für Veränderungen der Blutkonzentration abgebe. Das ist wohl verständlich, es müssen Änderungen der Gesamtkonzentration und Änderungen einer oder mehrerer Partialkonzentrationen — deren eine, nämlich die Konzentration des Serumproteins, eben durch die Refraktion gemessen wird — scharf auseinander gehalten werden. Die Proteinkonzentration als bloße Partialkonzentration kann nicht als geeigneter Indikator der Gesamtkonzentration angesehen werden, weil auch bei gleichbleibender Refraktion eine große Zahl anderer Partialkonzentrationen wechseln kann und weil umgekehrt die Proteinmenge primär und unabhängig von der Konzentration anderer Blutkörper schwanken kann.

Für reine Veränderungen der Gesamtwassermenge in der Blutbahn dürfen nur Änderungen der Gesamtkonzentration als beweisend angesehen werden. Ein einheitliches Maß für diese Größe ist infolge der selbständigen Variabilität der einzelnen Komponenten nicht bekannt, und es kann der Nachweis einer Änderung oder Konstanz der Gesamtkonzentration theoretisch nur dann als erbracht gelten, wenn gleichzeitige, gleichgerichtete und relativ gleich starke Ausschläge sämtlicher Partialkonzentrationen festgestellt sind. In der Praxis wird man neben den Refraktionsbestimmungen wenigstens die Untersuchung von 2—3 weiteren Partialkonzentrationen verlangen müssen, also z. B. Erythrocytengehalt, Trockengehalt, Serumkochsalz.

Zahlreiche ältere refraktometrische Untersuchungen des Wasserhaushaltes sind daher revisionsbedürftig, vorab solche bei Infektionskrankheiten und Kachexie, also bei Zuständen, von denen eine primäre Beeinflussung des Proteinspiegels anzunehmen ist.

Bloße Refraktionsbestimmungen haben nur einen orientierenden Wert für die Beurteilung des Wasserhaushaltes. In der gleichzeitigen viscosimetrischen Bestimmung des Proteinquotienten erwächst vielleicht ein einfaches Hilfsmittel zur raschen Entscheidung, ob primäre (Änderung des Quotienten) oder sekundäre (Gleichbleiben des Quotienten) Änderungen der Eiweißkonzentration vorliegen. Im ersten Falle, bei Änderung des Quotienten, ist für den Nachweis von Änderungen des Wasserhaushaltes die Refraktionsbestimmung unverläßlich. In solchen Fällen ist ein besonders strenger Beweis für die Annahme von Wasserbilanzstörungen des Blutes zu verlangen.



Zusammenfassung.

Durch parenterale Proteinzufuhr können bekanntlich bedeutende quantitative und qualitative Veränderungen des Serumproteins hervorgerufen werden. Es wurde der Verlauf dieser Veränderungen im Tierexperiment möglichst vollständig ermittelt mit Hilfe der Reihenuntersuchungen von Refraktion und Viscosität des Blutserums (Verfahren von Reiss sowie von Rohrer). Diese Mikromethoden erlaubten wiederholte Blutentnahmen ohne sekundäre Beeinflussung durch den Blutverlust. Zur Kontrolle wurden in größeren Versuchsreihen bei gesunden Tieren die Durchschnittswerte und die bei wiederholten Untersuchungen möglichen Schwankungen ermittelt.

Der Verlauf der Proteinveränderungen war ein ganz gesetzmäßiger. Er wird am instruktivsten aus den in der Arbeit wiedergegebenen Kurven (Abb. 1—6) abgelesen, in denen der Wechsel der Gesamtproteinmenge, der Globulinmenge und der Albuminmenge gesondert verfolgt werden kann. Auf die aus vielen Untersuchungen bekannte Periode der Globulinvermehrung, die mit Kreuzung der Globulin- und Albuminkurve und Umkehrung des Globulin-Albuminverhältnisses einherzugehen pflegt, kann eine bisher nicht beachtete Periode absoluter und relativer Albuminvermehrung folgen, allerdings sehr spät, dafür jedoch sehr nachhaltig (bis in den 4. Monat). Weiter wurde die Beobachtung gemacht, daß die Gesamtproteinvermehrung zweigipflig verlief, mit je einer Erhebung entsprechend der Periode der Globulinvermehrung und der Albuminvermehrung. Die Kurven von Gesamtprotein, Globulin und Albumin zeigten insofern eine Analogie, als alle eine Phase der Vermehrung aufwiesen, der eine Phase der Latenz und eine Phase der Verminderung vorausgehen konnte. Es bestanden jedoch auch bemerkenswerte Unterschiede indem diese Kurven zeitlich stark verschieden verliefen. Die Phase der Verminderung war beim Gesamtprotein und Globulin nur gering und flüchtig, beim Albumin jedoch nach Zeit und Intensität sehr ausgeprägt. Es wurden die Dauer der einzelnen Phasen und die maximale Größe der Ausschläge ermittelt, sowie die gegenseitigen Beziehungen der drei Kurven untereinander und der Zusammenhang mit anderen durch die gleiche Ursache ausgelösten Reaktionen des Organismus: Leukocytose, Erythrocytenzahl, Körpertemperatur, Gewicht.

Für die Erhöhung der Gesamtproteinkonzentration wird die Bezeichnung Hyperproteinämie, für die der Globulinkonzentration Hyperglobulinämie und für die der Albuminkonzentration Hyperalbuminämie vorgeschlagen.

Die theoretische Ausbeute aus der Deutung der gefundenen Tatsachen kann etwa wie folgt zusammengefaßt werden:



1. Die Hyperproteinämie stellt mit großer Wahrscheinlichkeit eine echte Vermehrung durch gesteigerte Abgabe von Zellproteinen ins Blut dar und kann durch Eindickung des Blutes oder verminderten Verbrauch nicht befriedigend erklärt werden. Damit ist an einem Spezialfall auf die Möglichkeit hingewiesen, daß im Prinzip die Proteinkonzentration des Serums nicht nur einseitig durch Änderung der Wasserbilanz zwischen Blut und Geweben, sondern auch durch Änderung der im Gesamtblut enthaltenen Gesamtproteinmenge bewirkt werden kann. Durch diese Erkenntnis und ebenso durch die Beobachtung, daß das Serumprotein nach Eiweißinjektionen und gleichwirkenden Eingriffen ganz analoge initiale Minusschwankungen und folgende Plusschwankungen zeigte wie die Mehrzahl aller Blutbestandteile, wurde klar demonstriert, daß die Regulierung des Proteingehaltes im Blute gleichen Gesetzen unterstellt sein muß wie die der anderen Blutbestandteile. Dadurch wurde mit der vielfach irrigerweise angenommenen Sonderstellung des Serumproteins gebrochen. Eine solche kommt ihm nur insoweit zu, als die Proteinregulation vielleicht am langsamsten erfolgt.

2. Die Hypothese, welche die Globulinvermehrung durch humorale Umwandlung von Albumin in Globulin zu erklären versucht, ist mit der Gesamtheit der beobachteten Vorgänge nicht gut vereinbar. Die Globulinvermehrung ist ein primärer, von der Albuminverminderung unabhängiger Vorgang.

3. Hyperproteinämie, Hyperglobulinämie und Hyperalbuminämie sind cellulär ausgelöste Vorgänge, worauf die lange Dauer und die Mehrphasigkeit der Reaktion sowie der zelluläre Charakter nahezu sämtlicher Begleitreaktionen hinweisen.

4. Die pathologische Proteinvermehrung im Blutplasma nach Eiweißinjektion und wahrscheinlich zahlreiche andere pathologische Hyperproteinämien zeigen in qualitativer Hinsicht einen Wechsel in ganz gesetzmäßiger Reihenfolge, indem auf eine Fibringlobulinvermehrung eine Serumglobulinvermehrung und schließlich eine Albuminvermehrung erfolgt. Diese Proteinvermehrungsreihe im Blute verläuft analog der beim Wiederersatz künstlich entfernter Proteine von Morawitz aufgedeckten Reihenfolge im Sinne zunehmender Stabilisierung und abnehmender antigener Aktivität des Serumproteins.

5. Die Beobachtungen, daß die einzelnen Fraktionen nicht gleichzeitig, sondern nacheinander vermehrt sind und daß weiter der Übergang von einer Periode zur anderen kein fließender, sondern ein sprungweiser war, weisen auf gewisse genetische Unterschiede der drei Fraktionen hin.

6. Die Annahme einer cellulären Genese der Hyperproteinämie und einzelne Pendants in der pathologischen Gewebschemie stellen die Frage

zur Diskussion, ob nicht die humorale, d. h. im Blute wahrgenommene Globulinvermehrung die Folge einer primären intracellulären Globulinvermehrung ist.

7. Die Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie nach Eiweißinjektion verlaufen nicht parallel mit der Präcipitinabgabe ins Blut.

8. Es spricht manches dafür, daß die bei Immunisierungen beobachteten und vielleicht noch manche andere pathologische Proteinvermehrungen und Veränderungen mit einer gesteigerten Gewebseinschmelzung oder mit einem dieser vorausgehenden Stadium der Störung des intracellulären Eiweißchemismus in enger Beziehung stehen.

Für die Klinik eröffnet die Kenntnis des Gesamtverlaufes der Proteinverschiebungen neue Einblicke in die Wirksamkeit der Proteinkörpertherapie, und sie legt von der Nachhaltigkeit der Umstimmung des Organismus durch parenterale Proteinzufuhr Zeugnis ab. Es ist möglich, daß in fortlaufenden Proteinbestimmungen eine neue Maßmethode für die Wirkung der Proteinkörpertherapie zur Verfügung steht. Die bisherigen Ergebnisse ermuntern dazu die diagnostische und vielleicht noch mehr die prognostische Bedeutung der Proteinschwankungen beim Menschen durch systematische Reihenuntersuchungen zu prüfen. Die Proteinveränderungen nach Eiweißinjektion weisen bemerkenswerte Analogien mit den bei anderen Immunisierungen und bei Infektionskrankeiten beobachteten auf. Schließlich ist hervorzuheben, daß Eiweißkonzentrationsbestimmungen (Refraktionsbestimmungen) des Blutserums nicht einwandfrei die Konzentration des Gesamtblutes wiedergeben wegen der Möglichkeit selbständiger Schwankungen der Proteinmenge. Manche ältere Studien über die Wasserbilanz des Blutes sind daher revisionsbedürftig, namentlich solche bei Infektionskrankheiten, bei denen primäre Proteinschwankungen zu erwarten sind.

Literaturverzeichnis.

Achard, Tonaine, Saint Girons. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **66**, (II), 175. 1912. — Achard und Demanche, Compt Rend. soc. Biol. 1907, S. 829. — Alder, Dtsch. klin. Arch. f. Med. **126**, 61. 1919. — Asher, Biochem. Zeitschr. **14**. 1908. — Atkinson, Journ. of exp. Med. **5**, 67. — Berger, Verh. d. Schweiz. Naturf. Ges. 102. Jahresvers. Sauerländer Aarau 1921. — Berger, Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 9. 1922, — Barlocci, Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 278. 1911. — Becquerel und Rodier, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustande. Erlangen 1845. — Blix, Biochem. Zeitschr. **74**, 302. 1916. — Bogendörfer und Nonnenbruch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 389. 1920. — Böhm, Biochem. Zeitschr. **16**, 311. 1909. — Breinl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911, S. 309. — Castaigne und Chiray, Compt. Rend. soc. Biol. **58**, 220. 1906. — Chick und Lubrczyscka, Biochem. Journ. **8**, 58. 1914. — Chick, Biochem. Journ. **8**, 260. 1914. — Cer-



vello, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol 1910, S. 357 u. 1911, S. 403. — Clark, Journ. of immunol. **3**, 147. 1918. — Doerr, Handb. pathog. Mikroorgan., v. Kolle-Wassermann, II. Aufl. **2**, 1913. — Doerr, Kolloide-Zeitschr. **27**, 277. 1920. — Doerr, Weichardts Ergebn. d. Hygiene usw. **5**, 71. 1922. — Doerr und Russ, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **2** u. **3**. 1909. — Doerr und Berger, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. **93**, 147. 1921. — Doerr und Berger, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1922. — Doerr und Berger, Biochem. Zeitschr. 1922. — Deusch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 342. 1920. — Epstein und Bookman, Journ. of biol. chem. **10**, 353. 1911. — Engel, Berl. klin. Wochenschr. 1907. — Emmerich und Tsuboi, Verh. Kongr. i. Medizin 1892. — Freund, H., Med. Klin. 1920, S. 437. — Friedemann und Isaak, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **1**, 513. 1905 u. **3**, 209. 1906 u. **4**, 830. 1907. — Frisch, Beitr. z. Klin. Tub. **48**, 145. 1921. — Frisch und Starlinger, Zeitschr. f. ges. exp. Med. **27**, 142. 1921. — Fritsch, Pflügers Arch. d. ges. Physiol. **181**, 78. 1920. — Frowein, Zeitschr. f. ges. exp. Med. **24**, 162. 1921. — Githens, Hofm. Beitr. **5**. 1904. — Glässner, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1906, S. 154. — Granitz, Berl. klin. Wochenschr. S. 1047, 1895. — Gow, Brit. med. Journ. 284. 1920[1]). — Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. Bergmann 1910, S. 101. — Halliburton, Lehrb. d. chem. Phys. u. Pathol. S. 322. Heidelberg. 1893. — Hanson, Journ. of immunol. **3**, 67. 1918.[1]) — Hanson und Quarrie, Journ. Pharm. exp. Ther. **10**, 261. 1917.[1]) — Hartley, Biochem. Journ. **8**, 540. 1914. — Hashimoto und Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 89. 1914. — Hess, Pflügers Arch. **180**, 61. 1920. — Henseval, Réunion soc. belge biol. 29. mars 1919.[1]) — Heyder, Inaug.-Diss. Tübingen 1915. — Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. **83**, 228. 1917. — Hoffmann, F. A., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **16**, 133. 1883. — Homer Righetti, Univ. Californ. Publ. in Path. **2**, 205. 1916. Ref. in Phys. Abstr. **4**, 410. 1916. — Hurwitz und Meyer, Journ. of exper. Med. **24**, 545. 1916. — Hurwitz und Whipple, Journ. of exper. Med. **25**, 233. 1917. — Jacobi, Hofm. Beitr. **1**, 59. — Jansen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 144. 1920. — v. Jacksch, Zeitschr. f. klin. Med. **23**, 187. 1893. — Joachim, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **93**, 558. 1903. — Jobling und Petersen, Journ. of the Americ. med. assoc. **66**, 1753. 1916. — Kämmerer und Waldmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**. 1915. — Kaznelson und Lorant, Münch. med. Wochenschr. 1921. — Kerr, Hurwitz und Whipple, Amer. Journ. of Physiol. **117**, 356. 1918. Ref. Physiol. Abstr. **4**, 16. 1919. — Landau, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **78**, 458, 1903. — Langstein und Mayer, Hofm. Beitr. **5**, 69. 1904. — Lewinski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**, 611. 1903. — Loebner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 397. 1918. — Loeper und Tonnet, Compt. rend. soc. Biol. **83**, 1039. 1920. — Loeper, Forestier und Tonnet, Compt. rend. soc. Biol. **83**, 1086. 1920. — Mahnert, Zeitschr. physiol. Chem. **110**, 1. 1920. — Mayer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **1**, 539. 1905. — Mya und Viglezio, Arch. Ital. di Clin. Med. **27**. 1888.[1]) — Misch, Zentralbl. f. Bakteriol. **24**. 1916. — Modrakowski und Orator, Wien. klin. Wochenschr. **30**, 1093. 1917. — Moll, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1215. — Moll, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 563 u. 578 und **7**, 311. 1906. — Moll, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **3**, 325. 1906. — Meyer-Bisch, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 381. 1922. — Morawitz, Hofm. Beitr. **7**. 1906. — Morawitz und Denecke, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 659. — Müller, P. Th., Hofm. Beitr. **6**. 454. 1905. — Nast, Zentralbl. f. Bioch. u. Physiol. 1914/15, S. 294.[1]) — Nägeli, Verh. Kongreß i. M. 1913. — Nägeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten 1919. — Noguchi, Journ. of Amer. med. Ass. 1909. Ref.

[1]) Nur im Referat zugänglich.



Dtsch. med. Wochenschr. 1903, S. 1247. — Orglmeister, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **3**, 218. 1906. — Oppenheimer, Hofm. Beitr. **4**, 263. 1903. — Oppenheimer und Reiss, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 464. 1909. — Panum, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **29**, 240. 1864. — Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 631. 1915. — Petersen, Protein Therapie and non specific Resistance. The Macmillan Company. Neuyork. — Pohl, Hofm. Beitr. **7**, 381. 1906. — Pick und Hashimoto, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **21**, 239. 1914. — Th. Pfeiffer, Zeitschr. f. klin. Med. **33**, 215. 1897. — Pohl, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. **20**. 1886. — Reiss, Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. — Reitstötter, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **30**, 468. 1920. — Reye, Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — Rohrer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 221. 1916. — Rohrer, Verhandl. d. Schweiz. naturf. Gesellsch. 102. Jahresvers. 1921. — Rohrer, Schweiz. med. Wochenschr. 1922. — Rowe, Arch. of internal. med. **18**, 445. 1916 und **19**, 354 u. 499. 1917. — Ringer, Journ. of biol. chem. **10**, 327. 1911. — Robertson, Journ. of biol. Chem. **11**, 179. 1912 und **22**, 234. 1915. — Sachs, Therap. Halbmonatshefte **34**, 379 und 405. 1920. — Sandelowski, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **46**, 445. 1909. — Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1912. — Schittenhelm und Schlecht, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**, 68. 1919. — Schmidt, R., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 1. 1920. — Schmidt, R. und Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 79. 1916. — Schöneich, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **2**,419. 1906. — Seng, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1899, S. 513. — Smith, Belt und Whipple, Amer. Journ. of Phys. 1920. — Starke, Zeitschr. f. Biol. **68**, 147. 1917. — Steyrer, Hofm. Beitr. **4**, 234. 1904. — Strubell, Verh. Kongreß i. M. **18**, 417. 1900. — Szontagh und Wellmann, Dtsch. med. Wochenschr. **24**, Nr. 27. — Tiegel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **23**, 278. 1880. — Togawa, Biochem. Zeitschr. **109**, 25. 1920. — Vaughan, Cumming und Glumphy, Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. **9**, 16. 1911. — Van den Velden, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 298. 1914. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 581. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1922. S. 107. — Weichardt, Weichardt's Ergebn. d. Hyg. usw. **5**. 1922. — Wimberger, Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**, 64. 1920. — Winternitz, Arch. f. Derm. und Syphilis. **101**, 227. 1910. — Whipple, van Slyke, Journ. of exper. Med. **28**, 213. 1918. — Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **25**, 78 u. Berl. klin. Wochenschr. 1917.



Die Desinfektionswirkung von Farbstoff-Metall-Kombinationen.

Von

Hans Langer.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Reichsanstalt zur Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit [Direktor Prof. Dr. Langstein]).

(Eingegangen am 14. Februar 1922.)

Bei der Anwendung der Farbstoffe zur inneren Desinfektion spielen neuerdings Kombinationen mit Metallen, besonders mit Silber eine große Rolle.

Diese Anwendung geht von der Voraussetzung aus, daß die Kombinationen stärkere Wirkungen hervorbringen, als solche mit einer einfachen Farbstoffbehandlung zu erzielen sind. Bei der Behandlung septischer Allgemeinerkrankungen hat eine ganze Reihe derartiger Präparate Aufnahme gefunden. Eine abschließende klinische Beurteilung ist zur Zeit noch nicht möglich, doch verdienen die günstigen Beurteilungen, die derartige Präparate von manchen Seiten erfahren, Beachtung und zwingen dazu, die Voraussetzungen dieser Anwendung auch experimentell zu prüfen.

Versucht man eine Erklärung für die gesteigerte Wirkung solcher Metall-Farbstoff-Kombinationen zu finden, kann man zunächst daran denken, daß unspezifische Faktoren im Sinne einer Reizkörperwirkung an dem Erfolge beteiligt sind. Diese Annahme wird dadurch nahegelegt, daß die Kombinationspräparate gern in Zusammenhang mit den kolloidalen Metallpräparaten gebracht werden und daß bei diesen die Erklärung ihrer Wirkung wohl mit Recht in unspezifischen Faktoren gesucht wird. Man hat sogar neuerdings die Reizwirkung nicht dem Metall, sondern dem Schutzkolloid zugeschrieben, das der kolloidalen Metalllösung zur Stabilisierung zugesetzt ist. Diese Schutzkolloide sind in der Regel eiweißartiger Natur, und es war deshalb die Annahme nahegelegt, daß es sich hier einfach um eine Proteinkörperwirkung handelt. Tatsächlich ist es *Köllner* gelungen, mit dem Schutzkoloid allein gleichartige Wirkungen zu erzielen. Allerdings sind diese Feststellungen nicht ohne Widerspruch geblieben.

Für die Metall-Farbstoff-Kombinationen ist diese Streitfrage belanglos, denn es fehlt bei ihnen natürlich das Schutzkolloid. Von entscheidender



Bedeutung für die Auffassung ihrer Wirkung ist aber die Tatsache, daß solche Kombinationen, denen das Metall gar nicht in kolloidaler Form zugesetzt ist, auch im Reagenzglase Wirkungssteigerungen aufweisen. Wir haben es also mit *einer echten Steigerung der tatsächlichen Desinfektionswirkung* zu tun (vgl. hierzu Versuche von *Leschke, Berliner*).

Für die Erklärung dieser objektiv feststellbaren Wirkungssteigerung bietet sich eine Reihe von Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit wäre die Annahme einer Summationswirkung. Es würde in diesem Falle die Wirkungssteigerung auf eine Summation der Reize bezogen werden, ohne daß damit eine gegenseitige Veränderung der in der Kombination befindlichen Stoffe vorausgesetzt würde. Eine zweite Möglichkeit läge darin, daß sich zwischen dem Farbstoff und dem Metall eine chemische Umsetzung vollzieht, die zu einem neuen wirkungsvolleren Produkt führt. Die dritte Möglichkeit ist durch die von mir in früheren Mitteilungen ausführlicher auseinandergesetzten Beziehungen der Desinfektionswirkung der Farbstoffe zu ihrem kolloidalen Lösungszustande nahegelegt[1]).

Ich habe gezeigt, daß Veränderungen der Farbstoffwirkung in bezug auf die Stärke ihrer Desinfektionsleistung willkürlich durch Veränderung ihres kolloidalen Lösungszustandes herbeigeführt werden können. Damit war für mich nahegelegt, auch die Umsetzungen, die bei einer Farbstoff-Metallkombination vor sich gehen, kolloidchemisch zu deuten.

Um der gültigen Erklärung näherzukommen, habe ich das von mir als stärkstwirkenden Acridiniumfarbstoff gefundene Flavicid mit einer großen Reihe von Stoffen in aequimolekularen Lösungen kombiniert und das Ergebnis in einer Tabelle zusammengestellt, auf die ich mich bei meinen Ausführungen beziehe.

Tabelle I.

Entwicklungshemmung des Staphylococcus aureus.

	1 : 300 000	1 : 450 000	1 : 675 000	1 : 1 000 000	1 : 1 500 000
Flavicid	0	0	[illegible]	+	+
„ + HCl_2	0	+	+	+	+
„ + $CdCl_2$	0	0	0	0	+
„ + Fe_2Cl_6	0	+	+	+	+
„ + $AgNO_3$	0	0	0	0	+
„ + NH_4NO_3	0	0	0	+	+
„ + $ZnSO_4$	0	0	+	+	+
„ + $CuSO_4$	0	0	+	+	+
„ + Na_2TeO_4	0	0	0	+	+
„ + Thymol	0	0	0	+	+

Kombiniert man Flavicid mit Stoffen, die als Desinfektionsmittel wohlbekannt sind, z. B. mit Thymol, mit kolloidalem Silber, mit

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 37. — Zeitschr. f. experim. Med. **27**, Heft 3/4.



Natriumtellurat, so findet man, daß in diesen Fällen die Desinfektionswirkung des Farbstoffes nicht gesteigert wird. Es führt also die einfache Summation von Reizen keineswegs zur Wirkungssteigerung, und damit erledigt sich die erste der erwähnten Möglichkeiten.

Die Versuchstabelle zeigt, daß ausschließlich Metallsalze zu einer Wirkungssteigerung führen. Die Tabelle ergibt aber weiter, daß es durchaus nicht alle Metallsalze sind, sondern nur solche, von denen eine selbständige Desinfektionswirkung bekannt ist. Ob nun bei diesen Kombinationen es sich um die Wirkung neuer chemischer Stoffe handelt, ist sehr viel schwerer zu beantworten. Die chemische Natur aller dieser Kombinationen ist, wie dies auch *Berliner* für seine Präparate betont, vorläufig noch unbekannt. Bemerkenswert ist das eine, daß, wenn man die Salze des Quecksilbers, des Silbers und des Cadmiums vergleicht, die sämtlich gute Desinfektionsmittel darstellen, nur das Silber und das Cadmium zu einer Wirkungssteigerung führen, während diese Wirkungssteigerung dem Quecksilbersalz fehlt, obgleich es das stärkste Desinfektionsmittel dieser drei Salze darstellt. Es spricht nun manches dafür, daß gerade die Quecksilbersalze tatsächlich eine chemische Umsetzung mit dem Farbstoff eingehen.

Scheint also schon hiernach die Annahme, daß die Wirkungssteigerung der Kombination auf chemischer Umsetzung beruht, an Wahrscheinlichkeit zu verlieren, so läßt sich gegen sie noch ein Versuch von größerer Überzeugungskraft anführen (Tabelle II). Handelte es sich bei der Wirkungssteigerung um das Ergebnis einer Ionenwirkung, so müßte es gleichgültig sein, in welcher Verdünnung man die Farbstofflösung und Metalllösung kombiniert. Der Umsetzungsprozeß müßte sich immer gleich vollziehen. Seine Intensität müßte sogar mit steigender Verdünnung

Tabelle II.

Farbstoffverdünnung	1:100000	1:300000	1:450000	1:675000
Acridinium IV + $AgNO_3$[1]) (Mischung in der Verdünnung von $^1/_{100}$ Mol)	0	+	+	+
	0	0	0	+
Acridinium + $AgNO_3$ (Mischung in der Verdünnung von $^1/_{9000}$ Mol)	<	+	+	+

zunehmen, da mit ihr die Stärke der Ionisierung wächst. Dies ist aber nicht der Fall. Vergleicht man die Kombinationsprodukte, die man bei der Vermischung von Lösungen in einer Konzentration von $^1/_{100}$ Mol erhält,

[1]) Zu diesem Versuch wurde ein Derivat gewählt, dessen Lösungen stärker dispers sind als die des Flavicid, weil mit der stärkeren Dispersität die Steigerungsfähigkeit der Desinfektionswirkung wächst (vgl. hierzu die früheren Mitteilungen).

mit den Produkten, die man bei der Vermischung in der Verdünnung von $^1/_{9000}$ Mol erhält, so findet man, daß die Steigerung der Desinfektionswirkung ausschließlich bei der ersteren Kombination eintritt, während die Vermischung in der sehr starken Verdünnung zu keiner Wirkungssteigerung führt.

Diese Tatsache ist durch die Annahme einer chemischen Umsetzung nicht erklärlich; vielmehr legt diese Beobachtung die dritte der aufgezählten Erklärungsmöglichkeiten nahe, welche auf kolloidchemischem Gebiete gesucht wurde. Verstärkung des kolloidalen Charakters einer Farbstofflösung führt, wie ich früher gezeigt habe, wenigstens bei den Acridiniumfarbstoffen zur Verstärkung der Wirkung. Unter dem Einfluß von Elektrolyten, also von Metallsalzen, wird der Lösungszustand der Farbstofflösungen im Sinne einer Zunahme des kolloidalen Zustandes (Dispersitätsverminderung) modifiziert. Diese Beeinflussung ist an gewisse Mindestkonzentrationen gebunden. Eine solche Mindestkonzentration besteht z. B. für die sichtbare Koagulationswirkung, welche Elektrolyte auf kolloidale Lösungen ausüben. Unterhalb dieser Mindestkonzentration bleiben die Mischungen stabil. In gleicher Weise besteht ein Schwellenwert für die Dispersitätsänderungen der kolloidalen Lösung, mit der die Verstärkung der Desinfektionswirkung verbunden ist: oberhalb dieses Schwellenwertes (Verdünnung $^1/_{100}$ Mol.) kommt es zur Wirkungssteigerung; unterhalb desselben ($^1/_{9000}$ Mol.) bleibt sie aus.

Es ist damit also gezeigt, daß tatsächlich ein maßgebender Faktor bei der Wirkung der Metall-Farbstoffkombinationen in der Modifizierung des Lösungszustandes der Farbstoffe zu suchen ist. Aber es ist damit noch nicht die volle Erklärung für die Wirkungssteigerung gefunden. Es führen ja auch andere Salze zur Dispersitätsänderung der Farbstofflösung (NH_4NO_3), ohne daß hiermit Wirkungssteigerung verbunden ist: vielmehr führen ausschließlich solche Salze eine praktisch bedeutsame Wirkungssteigerung herbei, die selbst Desinfektionsvermögen aufweisen, und bei denen die Desinfektionswirkung eine Eigenschaft des Kations ist. Es muß also das Metall selbst an der Wirkung direkt beteiligt sein.

Der Vorgang, der sich bei der Kombinationswirkung abspielt, stellt sich demnach in folgender Weise dar: *Zunächst führt das Metallsalz durch Dispersitätsänderung der Farbstofflösung zu einer Steigerung der Wirkungsmöglichkeiten eben dieser Farbstofflösung. Gleichzeitig führt aber der Vorgang dieser Dispersitätsverminderung zu einer Anlagerung des wirksamen Metalls an den Farbstoff und damit an das Bacterium herbei. In diesem Konzentrationsvorgang liegt die entscheidende Bedeutung der Kombinationspräparate. Es wird die durch das Metallsalz eintretende Dispersitätsänderung des Farbstoffes zum Fixationsmittel des Metalles.*



Hiermit ist eine Erklärung für die Wirkung der Kombinationspräparate gewonnen, welche die Erinnerung an eine Arbeitshypothese auffrischt, der seinerzeit *Wassermann* die Bezeichnung als „Leitschienentheorie“ gegeben hat. *Wassermann* wollte die Gewebsaffinität der Farbstoffe als Leitschiene für wirksame Therapeutica benutzen. In dieser allgemeinen Fassung hat die Theorie bisher keine praktischen Erfolge erzielen können. Für das spezielle Gebiet des Desinfektionsvorganges mittels Kombinationspräparaten ist durch die hier mitgeteilten Untersuchungen nunmehr *eine auf Tatsachen gestützte Formulierung* gefunden, die geeignet erscheint, an Stelle der unklaren Spekulation der Leitschienentheorie als Erklärung für die objektiv feststellbaren Wirkungssteigerungen der Kombinationspräparate zu treten.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof. Dr. Selter].)

Blutbild und Blutkrise bei experimenteller Bleivergiftung.

Von

Dr. **Hans Rauch,**

früherer Assistent des Instituts.

(*Eingegangen am 16. Februar 1922.*)

Bei experimentellen Bleiuntersuchungen, die ich zu Beginn des Jahres 1920 zusammen mit *Michaelis*[1]) an Kaninchen ausführte, konnte ich beim genauen Durchmustern einer recht großen Anzahl von Blutausstrichen einige nicht uninteressante Blutbefunde feststellen. In der Zwischenzeit habe ich in zahlreichen menschlichen Ausstrichen ähnliche Bilder gefunden. Die Tiere hatten wochenlang täglich je eine Stunde in einer bleihaltigen Luft geatmet. Die Blutpräparate wurden als gewöhnliche dünne Blutausstriche durch Einstiche in das Kaninchenohr ohne Quetschung oder stärkere Stauung gewonnen und nach Fixierung in Alkohol und Äther āā mit *Löfflers* alkalischem Methylenblau oder nach *Manson* oder *Giemsa* gefärbt. Alle 3 Arten gaben gute Bilder, die übersichtlichsten und durch die verschiedene Färbung der einzelnen Elemente schönsten jedoch die Methode nach *Giemsa*.

Schon am 4. Versuchstage, als die Tiere etwa 300 mg Blei je kg Körpergewicht aus fein verstäubtem pulverisiertem Bleicarbonat eingeatmet hatten, fanden sich in den Blutausstrichen die ersten kernhaltigen roten Blutkörperchen und ebenfalls basophil getüpfelte Erythrocyten, weiter Haufen von Blutplättchen und etwas vermehrte Lymphocyten, nachdem am Tage zuvor reichliches Auftreten von polychromatischen Blutkörperchen festgestellt war. An zahlreichen Ausstrichen hatten wir vor dem Versuch an verschiedenen Tagen gesehen, daß sich im Blut der benutzten Kaninchen nur vereinzelt polychromatische und ganz selten ein basophil getüpfeltes rotes Blutkörperchen zeigte. Die Tiere mußten 14 Tage und 4 Wochen lang täglich zwischen 60 und 90 mg Pb je kg Körpergewicht einatmen. Während dieser Tage ließen sich die erwähnten und weitere pathologische Veränderungen im strömenden Blut regelmäßig nachweisen und zwar in den verschiedensten Stadien des Alters- und Reifungsprozesses, vom jugendlichen Erythroblasten, der kernhaltigen basophilen roten Blutzelle, bis zum Erythrocyten, dem rein hämoglobinhaltigen, fertig ausgereiften, monochromatischen roten Blutkörperchen. Die Blutpräparate wurden täglich vor Beginn

[1]) Die Arbeit erscheint im Arch. f. Hyg.



des Versuchs entnommen. Nachdem anfänglich eine leichte Vermehrung der kleinen Lymphocyten und polychromatischen Erythrocyten auftrat, waren die zuerst sichtbaren abnormen Blutkörperchen kernhaltige, gelbrötlich gefärbte Gebilde, Zellen mit rein hämoglobinhaltigem, orthochromatischem Protoplasma und rundem intensiv gefärbten, kaum einen feineren Bau aufweisenden Kern, *Ehrlichs* Normoblasten. Außer diesen fanden wir Zellen mit teils basophilem, teils polychromatischem oder, wie *Schridde* es richtiger nennt, amphophilem Protoplasma, die einen meist runden Kern mit glatter Oberfläche besaßen, dessen chromatine Substanz netzmaschenartige Anordnung, mitunter mit vakuolenähnlichen Gebilden, erkennen ließ. Rings um diesen Kern war nicht selten eine blasse perinucleäre Zone sichtbar, um die sich dann durch reichlichere Anhäufung von Spongioplasma eine festere, intensiver gefärbte Partie befand. Die Giemsafärbung ließ diesen äußeren Saum leicht violett bzw. bei den amphophilen Zellen rötlichviolett und den Kern blau- und rotviolett erscheinen. Neben und nach diesen, wohl etwas größer als die Erythrocyten in Erscheinung tretenden, roten Jugendformen, sah ich dann reichlich amphophile und weiter orthochromatische kernlose rote Blutkörperchen, die in ihrem Innern verstreut mehr oder weniger feine bis feinste blaue unregelmäßige Klümpchen aufwiesen, die basophil gekörnten Erythrocyten. Mitunter hatten diese Zellen nur 5—7 etwa stecknadelkopfgroße, mehr zentral gelegene, unregelmäßige derartige Tüpfel, dabei oft amphophiles Protoplasma; meist jedoch sehr viel mehr besonders in orthochromatischen Erythrocyten peripher ringförmig angeordnete, allerfeinste Pünktchen, oft so zahlreich und fein, daß solch ein Erythrocyt, an sich von gewöhnlicher Erythrocytengrundfarbe, durch die zahlreichen basisch gefärbten Tüpfelchen fast basophil erschien. In jenen Blutkörperchen waren die größeren Pünktchen hin und wieder mit ganz zarten ebenfalls blau gefärbten Fädchen untereinander noch verbunden. Als Vorläufer dieser Kernrestkörper, die den *Howell-Jolly*-Körpern nahe stehen, wurden auch einige rosettenförmige Kernfiguren beobachtet. Vielfach fanden sich dann auch Erythroblasten, meist mit rein hämoglobinhaltigem, seltener mit amphophilem Protoplasma, deren periphere Partie solche Tüpfel trug. Hier zeigte der Kern eine intensivere, dunkelblaue Färbung; er war kleiner und dichter, die Maschenanordnung der Chromatinfäden war fast gänzlich verschwunden, nur mitunter sah man im Kern noch einzelne knötchenartige dunklere Stellen. Wenn hier auch fast immer die Kerne vollkommen rund und glattrandig waren, konnte man doch Zellen beobachten, an denen die Kernoberfläche nicht mehr glatt war, sondern feinere oder gröbere Einkerbungen aufwies, so daß der Kern bis gelappt aussehen konnte. Ja vereinzelt kamen mir auch amphophile Erythroblasten zu Gesicht mit einem pyknotischen Kern, von dem



strahlenartig feine Fädchen ausgingen, die am Ende mehr oder weniger nahe der Zelloberfläche eine Verdickung als Knöpfchen trugen, ähnlich den Staubblättern der Blumen, die um den Fruchtboden stehen. Wiederum waren ungetüpfelte und getüpfelte Erythroblasten zu sehen, deren Kerne durch einfache Einschnürung Biskuit- oder Hantelform gebildet hatte, Mitosen, bei denen jedoch noch eine netzartige Anordnung der Chromatinfäden erkennbar war. Ganz vereinzelt fand ich solche karyokinetische Zellen, deren Kerne ihre innere Chromatinstruktur, von *Schridde* das Wappen der Zelle genannt, verloren hatten (die Chromatinfäden erschienen zusammengeballt); auch diese Zellen wiesen einige Male leichte periphere Tüpfelung auf. Die peripher getüpfelten orthochromatischen Erythrocyten besaßen meist ein farbloses durchscheinendes Zentrum, waren oft kleiner, als die gewöhnlichen Roten, blaß und nicht selten entrundet. Alle diese getüpfelten Erythroblasten und Erythrocyten, die bis zu 40: 1000 rote Blutkörperchen gezählt werden konnten, kamen im späteren Verlaufe des Versuches nebeneinander vor, teils beherrschten mal mehr die Erythroblasten, an einem anderen Tage mehr die einfachen getüpfelten Erythrocyten das Gesichtsfeld. Vor und mit diesen letzteren zusammen tauchten dann meist sehr reichlich ungetüpfelte amphophile Erythrocyten und Blutplättchenhaufen auf. Die Blutplättchen, wohl als Abkömmlinge der Knochenmarksriesenzellen durch Abschnürung von diesen entstehend, erschienen als kleine, etwa $^1/_4$ rotes Blutkörperchen große, flache, unregelmäßige Gebilde, nach *Giemsa* rotviolett mit bläulichem Hof gefärbt. In einigen Präparaten waren mehrere blutkörperchengroße, unregelmäßig begrenzte bläulich verwaschen gefärbte Gebilde zu sehen, die ich als Knochenmarksriesenzellen ansprach. All diese Blutelemente deuten auf ein völlig regelwidriges Arbeiten der blutbildenden Organe hin.

Bei einem solch „wilden" Neubilden und der pathologischen Reifung und Alterung der roten Blutkörperchen kommt es neben dem normalen postpyknotischen chromatolytischen Kernschwund bei den Erythroblasten auch zu der karyorrhektischen Entkernung und wohl auch zur Kernausstoßung des ganzen oder karyorrhektisch auseinandergefahrenen Kernes. Für Karyorrhexis sprechen die Befunde, bei denen wir die rosettenförmigen und die durch feine Fäden gerade noch zusammenhängenden Kerne fanden. Verschiedentlich stellten wir „freie" Kerne fest. Wenn diese auch durch fehlerhaftes Ausstreichen der Blutpräparate entstehen können, glaube ich doch, dieses durch äußerste Vorsicht und der Abkühlung der Objektträger vermieden zu haben.

Des weiteren sahen wir am 8. Versuchstag bei einem Tier und 18. Versuchstag bei dem 2. Tier in großer Zahl Kerntrümmer frei zwischen den Blutkörperchen. In allen an diesen Tagen von den Tieren unter den gleichen Bedingungen wie sonst gewonnenen Blutausstrichen waren



außerordentlich zahlreiche Gebilde zu sehen, die meist in größeren Haufen über ganze Gesichtsfelder hin zwischen den einzelnen Erythrocyten lagen, aber auch nach Art der Gonokokken auf den Schleimhautepithelien die roten Blutkörperchen zum Teil dicht bedeckten. Diese Gebilde waren verschieden groß, fast alle etwas größer als Blutplättchen, unregelmäßig eckig begrenzt, teils fast homogen, teils ließen sie ein vielfach dicht verschlungenes Maschenwerk erkennen. Sie färbten sich nach *Giemsa* dunkelviolett, zum Teil rötlich, einzelne Klümpchen auch leuchtend rot; nach *Manson* blau und ebenso mit *Löfflers* Methylenblau tief blaugrün[1]). Bei diesen beiden letzten Färbungen konnte man an einigen Bröckchen noch hellgrünliche Partien anhaften sehen als Reste von Zellplasma. Nur diese 3 Färbungsmethoden waren wegen der Darstellung der basophilen Tüpfelung, auf die wir in erster Linie achten wollten, angewandt. Von im gleichen Gesichtsfeld befindlichen Blutplättchen ließen sich diese Bröckel unterscheiden, da jene kleiner waren und sich viel weniger intensiv färbten und diese niemals die fein granulierte zentrale Chromatinmasse mit der schwach graublauen peripheren Zone, wie bei Thrombocyten üblich, zeigten. Auch bei stärkster Vergrößerung konnte man nur die Zeichnung vorpyknotischer oder völlig verklumpter Erythrocytenkerne erkennen. Ich möchte mich dahin entscheiden, daß die ins strömende Blut gelangten pathologischen Regenerationsformen der Erythrocyten wohl infolge Schädigung durch das mehr chemisch als physikalisch veränderte Blut, ebenso auch im hämopoetischen Gewebe durch das durchströmende Blut sich pathologisch degenerativ weiter entwickeln und entkernen, unter Umständen auch völlig zerfallen können. Die hierbei entstandenen und aus dem Gewebe ausgeschwemmten Erythrocytenkerntrümmer haben wir in unserem Falle gesehen. *Es scheint sich hier um ein zur Blutkrise gehörendes Bild zu handeln.*

Über das Verhalten der *weißen Blutkörperchen* wäre zu sagen, daß die polynucleären Leukocyten stets nur in geringer Zahl gefunden wurden, daß dagegen wiederholt ein verhältnismäßig zahlreiches Auftreten von Lymphocyten beobachtet wurde. Je länger das schädigende Agens einwirkt, je schwerer die Vergiftung wird, desto mehr treten in der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen die vielkernigen Leukocyten hinter den Lymphocyten zurück, so daß man schließlich nur noch die letzteren zu Gesicht bekommt. Die genaue Feststellung der Gesamtzahl der weißen im Blut ist schwer durchführbar, weil bei der Auszählung nach Vorbehandlung mit Essigsäure auch die kernhaltigen roten Blutkörperchen erhalten bleiben und das Resultat beeinflussen. Bei Leuko- und Lymphocyten fanden wir mitunter ebenfalls degenerative Erscheinungen, wie man solche bei chronischer Eiterung und in alten Exsudaten

[1]) Für die freundliche Durchsicht dieser Präparate spreche ich Herrn Prof. *Kaiserling* meinen besten Dank aus.



sehen kann, und die aus dem Blut wohl zuerst von *Hirschfeld* beschrieben sind. So erschienen diese Zellen oder auch nur ihre Kerne vielfach gequollen, zum Teil die Kerne und die Granula zusammengeklumpt, zum Teil auch in den Kernen Vakuolen oder die ganze Chromatinzeichnung wie verwaschen.

Die roten Blutkörperchen, die vor dem Versuch etwa 4 000 000 im cmm Blut betrugen, gingen während der Bleiaufnahme auf etwa 2 000 000 zurück, nahmen nach Aussetzung der Bleizufuhr in etwa 14 Tagen bis auf 5 000 000 zu, um dann langsam zur Norm zurückzukehren. Bei den weißen Blutkörperchen fanden wir in den ersten 14 Tagen bis 3 Wochen eine geringe Zunahme von etwa 6000 im cmm Blut auf 7000, später eine Abnahme auf etwa 5000.

Zu den beobachteten Blutbildern möchte ich sagen: Bei der Bleiintoxikation gehen rote Blutkörperchen in großer Zahl zugrunde; bei unseren Versuchen konnten wir eine schnelle Abnahme bis auf etwa die Hälfte feststellen. Um diesen Untergang auszugleichen, wird der reiche Vorrat aus dem Reservedepot, dem Knochenmark, in Anspruch genommen. Dieses entsendet, dem vermehrten Bedarf entsprechend unter gesteigerter Neubildung erst reife, dann jugendliche, noch nicht restlos ausgereifte, die amphophilen Blutkörperchen, in die Blutbahn. Jetzt beginnen neben dem Knochenmark wahrscheinlich auch die embryonalen hämatopoetischen Organe, Leber und Milz, was in unserem Falle nachträglich leider nicht mehr festzustellen war, — die Versuchstiere waren, obwohl sie im ganzen je über 2000 mg reines Blei je kg Körpergewicht eingeatmet hatten, wozu noch die nicht gemessene auf andere Weise aufgenommene Menge kommt, bei der letzten Untersuchung, ca. 1 Jahr nach dem Versuchsende, völlig gesund — reichlich und überstürzt neue rote Blutkörperchen zu bilden, vielleicht auf Grund eines Reizes, der durch die ungenügende Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff infolge der Oligocythämie bedingt ist. Wir finden jetzt die celluläre Blutzusammensetzung, um mit *Arneth* zu sprechen, stark „nach links verschoben"; die normalen Jugendformen der roten Blutkörperchen haben nicht mehr genügend Zeit, in den blutbildenden Organen auszureifen und werden in den verschiedensten auch frühesten ontogenetischen Stadien in das strömende Blut abgeschoben. Außerdem kommt es jetzt in den Geweben zu einer pathologischen Reifung und Alterung, weshalb wir neben den Normoblasten die zahlreichen amphophilen Erythroblasten mit pyknotischem Kern und karyorrhektischem Kernschwund finden. Im strömenden Blut, gewissermaßen fern von der Mutter, geht der gewöhnliche Reifungsprozeß nicht mehr weiter, zumal die jugendlichen widerstandsschwachen Elemente unter der Einwirkung des chemisch und physikalisch veränderten Blutes ganz besonders leiden. Wir sehen jetzt als degenerative Schädigung der Jugendformen bei Erythroblasten und



Erythrocyten im Protoplasma basophyle Tüpfel auftreten. *Ich halte somit die basophil getüpfelten roten Blutkörperchen für degenerative Regenerationsformen, die in unserem Fall wohl auf oligodynamische Wirkung des Bleies zurückzuführen sind.* Nach unserem Befund, wo stets nach voraufgehendem Erscheinen von zahlreichen amphophilen reichlich getüpfelte orthochromatische Erythrocyten auftraten, möchte ich annehmen, daß infolge des pathologisch veränderten Blutes aus der Amphophilie eine abnorme Verklumpung des basophilen Spongioplasmarestes, die basophile Tüpfelung entsteht. Sollte es dann noch zu einer Ausstoßung der Körnchen kommen, so ist wohl anzunehmen, daß diese pathologisch rein orthochromatisch gewordenen Erythrocyten, die meist geringeren Hämoglobingehalt aufweisen und oft auch kleiner sind, als die gewöhnlichen reifen roten Blutkörperchen, für den Körper kaum Wert besitzen. Verschiedentlich erweckt es den Anschein, als ob die getüpfelten Roten zerfallen. Getüpfelte basophile Erythrocyten ließen sich nie feststellen. In anderen Fällen verschwanden unter der durch zu starke Giftwirkung bedingten Insuffizienz des Knochenmarks die jugendlichen und getüpfelten Roten, um nach Aufhören dieser starken Schädigung mit heftig einsetzender Regeneration besonders reichlich aufzutreten. Wenn nun *Naegeli* [1]) bei seiner großen Erfahrung auf diesem Gebiet zu dem Schluß kommt, „basophil punktierte Erythrocyten sind Produkte einer embryonalen oder pathologischen Reaktion des Knochenmarkes; sie sind klinische Zeichen einer pathologischen Regeneration, unter keinen Umständen das Erzeugnis einer im peripheren Blute unter Gifteinfluß entstandenen Degeneration" und *Lange* [2]) auf Grund seiner exakten Blutuntersuchungen bei Kalichloricum-Vergiftung sich dahin ausspricht, daß für die Entstehung der basophilen Granulationen „die zur Zeit wohl überhaupt mehr und mehr anerkannte Regenerationstheorie" in Frage kommt, muß ich doch nach meinen Beobachtungen an fast 1000 durchmusterten Blutbildern bei bleivergifteten Kaninchen und an durch chemische, physikalische und toxische Einflüsse geschädigten Menschen sagen, daß es sich mit allergrößter Wahrscheinlichkeit bei den basophilen Tüpfeln in den roten Blutkörperchen um degenerative Produkte handelt; jedoch treten diese Degenerationserscheinungen nur in den widerstandslosen frühen Jugendformen auf. Es muß also gleichzeitig eine Regeneration der Blutelemente bestehen. Diese Regenerationsformen degenerieren unter denselben Einflüssen, die auch bei den Leukocyten allgemein anerkannte Degenerationserscheinungen hervorrufen, wohl als Folge einer chemisch-physikalisch oder toxisch-infektiösen Wirkung, der auf die Dauer kein lebendes Wesen ganz entgeht.

[1]) *O. Naegeli:* „Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik". Berlin-Leipzig 1919.
[2]) *F. Lange:* „Über einige bei einer Kalichloricum-Vergiftung erhobene Blutbefunde". Med. Klinik 1909, Nr. 51.



Ein neues Prinzip zum Nachweis der Veronalgruppe.

Kritische Beiträge zur Diagnose der Veronalintoxikation.

Von

Heinrich Handorf.

(Aus der chemisch-physiologischen Abteilung des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

(*Eingegangen am 12. Februar 1922.*)

Einleitung.

Die große Zahl moderner Medikamente und die mannigfachen durch sie gesetzten Vergiftungsmöglichkeiten haben in rascher Folge die Aufgaben der Toxikologie vermehrt und erschwert. Diese Lage, welche sich nicht zuletzt aus der Anwendung schwer faßbarer und hochwertiger Giftstoffe ergab, nötigte zu einer Zusammenfassung aller in Frage kommenden Untersuchungsmethoden zu einem Analysengang, einem lückenlosen System, das wie ein Netz alle Giftstoffe in sich faßt und ihre Erkennung in jedem Falle und unter allen Bedingungen möglich zu machen bestrebt ist.

Der Riesenkomplex von Einzelfragen und technischen Feinheiten, welche die einfache Folge dieser Aufgabe sind, wuchs zum guten Teile aus dem Rahmen klinischer Arbeiten heraus und bereicherte die Ausbildung eines Spezialfaches, der Schultoxikologie. Da sich diese Arbeitstrennung nun tatsächlich sehr scharf vollzog, so daß es im In- und Auslande nur wenige Krankenanstalten großen Stils gibt, welche über die Angliederung von Spezialinstituten verfügen, die in ihren Mitteln und Erfahrungen berufen sind, den durch die Schultoxikologie gestellten Ansprüchen zu genügen, kam die Klinik bald in eine besondere Lage.

In den meisten Fällen sind noch heute Klinik und Praxis gezwungen, die hierher gehörigen Arbeiten auf häufig weiten und umständlichen Wegen einem geeigneten Amt oder Institut zu übermitteln. Andererseits erwachte überall das Bestreben, aus eigenen Mitteln ein neues System der Diagnostik zu errichten, in dessen Mittelpunkt das Krankheitsbild steht, und nach den verschiedenen Richtungen gewisse Verdachtsmomente ausstrahlt, welche jeweils durch eine geeignete, dem Methodenschatz der Schultoxikologie entnommene Untersuchung zu unterstützen sind. Aber nicht für alle Fragestellungen finden sich die einfachen Methoden, welche für die Klinik nötig sind. Neben leicht zu diagnostizierenden Fällen (CO-, Hg-, Pb-, As-, Phenolvergiftungen) stehen solche Intoxikationen — hauptsächlich mit organischen Substanzen, — welche in der Klinik nur mit kombinatorischer Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit exakter Beweiskraft erkannt werden können. Die zu ihrer Ausmittelung dienenden Verfahren erfordern ein solches Maß spezieller Kenntnisse und Erfahrungen, daß man nicht überall jederzeit mit ihrer



strengen Durchführung und sicheren Beurteilung rechnen darf. Gerade dieser Stand der Dinge muß das Bestreben darauf lenken, durch Auffindung einfacher Wege und Ausarbeitung neuer Methoden der Klinik die Möglichkeit zu schaffen, in allen sie unmittelbar interessierenden Fällen mit eigenen Mitteln zum Ziel gelangen zu können, welche von vornherein enger und einfacher als die des Ganges der Schultoxikologie beschaffen sein müssen.

Diese Aufgabe lag nach dem bisherigen Stande der Dinge auch für den *Nachweis des Veronals und der ihm verwandten Medikamente* vor. Die Intoxikationen mit diesen Stoffen bilden heute einen erheblichen Prozentsatz der in Krankenanstalten und Kliniken vorliegenden Vergiftungsfälle[1]). Da am Krankenbett in sehr vielen Fällen die Differentialdiagnose anderen Narkotica und Hypnotica gegenüber nicht zu stellen ist, ergibt sich häufig die Nötigung, durch umständliche Methoden den Nachweis zu führen, der meist auch aus anderen als lediglich klinischen Rücksichten gefordert werden muß.

Merkwürdigerweise begegnet man in der Klinik häufig der Auffassung, der Nachweis der Veronalgruppe sei leicht zu führen. Dieses Urteil, das sich auf die „große" Ätherlöslichkeit dieser Medikamente stützt, kann nur von Leuten ausgesprochen werden, die entweder auf dem Gebiete toxikologischer Untersuchungen geringe Erfahrung und Kenntnis besitzen oder leichthin geneigt sind, Wahrscheinlichkeit für Sicherheit hinzunehmen. Daß in dem Kapitel des Veronalnachweises auch heute — 18 Jahre nach Einführung dieses Medikamentes — lange nicht das letzte Wort gesprochen ist, sondern noch fühlbare Lücken auszufüllen sind, mag am besten dadurch gekennzeichnet werden, daß während des Abschlusses dieser Arbeit wiederum zwei Arbeiten bekannter und voneinander unabhängiger Autoren im Druck erschienen sind (*Autenrieth, van Itallie*).

Bevor in kritische Erörterungen der verschiedenen Methoden eingegangen wird, seien einige Fragen beleuchtet, welche sich auf toxikologische Untersuchungen überhaupt beziehen.

Betrachtet man die prinzipiellen Möglichkeiten für die Erkennung eines Giftes, so ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

1. Man versucht, den Körper auf pharmakologisch-biologischem Wege zu ermitteln.

2. Man faßt eine mehr oder minder weitgehende Fraktionierung und Anreicherung des gesuchten Stoffes ins Auge, um dann mittels irgendwelcher spezifischer oder spezieller Reaktionen den Körper trotz der ihn begleitenden Verunreinigungen zu erkennen, seine Menge evtl. zu schätzen.

3. Die genannten Wege sind auf Grund der Eigenart des Körpers für seine Erkennung verschlossen, und man ist gezwungen, auf reinste Isolierung der gesuchten Substanz hinzuarbeiten, um alsdann mittels physikalischer und chemischer Kriterien ihre Identifizierung anzustreben.

---

[1]) In 5 Jahren kamen in unserem Laboratorium 94 Fälle zur Untersuchung (*Feigl*, Zeitschr. f. Krankenanstalten, Jg. 16, Nr. 11—14. 1920).



Der Nachweis und die Bestimmung eines Giftes auf pharmakologisch-biologischem Wege ist aus Arbeitsgebieten der Pharmakologie bekannt (Atropin, Strychnin, Digitalis usw.).

Die Vorzüge des unter 2. genannten Weges sind unbedingt klar. Hingewiesen sei hier auf die ausgedehnte Anwendung dieses Arbeitsweges in der Biochemie, z. B. zur Bestimmung von Kreatin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Zucker, Gallensäuren und -farbstoffen usw. — Methoden, die auch im diagnostischen und wissenschaftlichen Interesse der Klinik große praktische Bedeutung erlangt haben, obgleich die Reaktionen zumeist Gruppenreaktionen sind und zu Werten führen, die dem Prinzip nach komplex bleiben. Auf diese Weise lassen sich die minimalen Mengen von Kreatinin, die sich im normalen Blut finden (bis 2 mg in 100 ccm) mittels einer spezifischen Farbreaktion einigermaßen mühelos neben Chloriden, Zucker, Aminosäuren usw. nachweisen und bestimmen. Wäre man gezwungen, diese Mengen aus dem Gemisch der variablen Blutbestandteile in Substanz auszumitteln, so müßte jede Mühe vor der gänzlichen Unausführbarkeit der Aufgabe versagen[1]).

In der Toxikologie findet dieser Arbeitsweg Anwendung zum Nachweis z. B. des Phenols und seiner Derivate durch Eisenchlorid.

Demgegenüber bedeutet der Zwang, einen Stoff durch präparative Aufarbeitung mit nachfolgender Würdigung seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften nachweisen zu müssen, nicht nur für den Kliniker, sondern auch für den Pharmazeuten und Chemiker von vornherein eine Schwierigkeit, die nicht gering einzuschätzen ist.

Die beweiskräftige Erkennung des Veronals war nach den in den einschlägigen Handbüchern angegebenen Methoden bislang gezwungen, diesen Weg zu gehen.

Die Anreicherung eines Stoffes in einem Substanzgemisch läßt sich häufig leicht erreichen, während seine Isolierung, d. h. die Trennung von allen ihn begleitenden Beimengungen anderer Körper schwierig und oft unmöglich wird. Wie notwendig jedoch die Reinheit des Präparates für diagnostische Zwecke ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß die physikalischen Kriterien eines Stoffes häufig durch geringste Verunreinigungen so entscheidend beeinflußt werden, daß die Diagnose zu schweren Irrtümern, wenn nicht zur Unmöglichkeit werden kann. Die physikalischen Eigenschaften des reinen technischen Präparates zeigen unter Umständen bereits beträchtliche Schwankungen. Die Literaturangaben über Schmelzpunkt, Löslichkeitskoeffizient usf. ein und derselben Substanz sind oft verschieden. So wird der Schmelzpunkt des Veronals von *Beilstein*[2]) mit 182°, von *Autenrieth*[3]) mit 186—187°, von *Gadamer*[4]), *Fischer* und *von Mering*[5]) mit 191°, von *Vanino*[6]) mit 212° angegeben, während er bei der von mir verarbeiteten Diäthylbarbitursäure bei 184,5° lag[7]).

---

[1]) Vgl. *Greenwald* u. *Mc Guire*, Journ. of biol. chem. **34**, 103. 1918.

[2]) Handbuch der organischen Chemie 1893—1904.

[3]) Ber. d. Dtsch. Pharm. Ges. Jg. 31, H. 3, S. 140—46. 1921.

[4]) Lehrbuch der chemischen Toxikologie. 1909.

[5]) Ther. d. Gegenwart, 1904, S. 145.

[6]) Handbuch der präparativen Chemie 1914.

[7]) Art der Bestimmung, Technik des Erhitzens vgl. *E. Fischer*, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **41**, 73. 1908.



Diese Angaben von Autoren gewichtigen Namens zeigen so große Abweichungen bei einem Präparat, das weit verbreitet ist, daß man sie nicht aus einer einzigen Ursache heraus zu erklären suchen soll, sondern daß die Erklärung auf einen Komplex von Ursachen Rücksicht nehmen muß. Im Interesse der toxikologischen Aufgaben und der Präparatenkunde behalte ich mir vor, durch selbständige Versuche Licht in diese Verhältnisse zu bringen.

Andererseits wird der Löslichkeitskoeffizient des Veronals für Wasser bei 15° von *E. Schmidt*[1]) mit 1 : 170, für Wasser bei 20° von *Molle* und *Kleist*[2]) mit 1 : 145 angegeben. *Gadamer*[3]) gibt die Löslichkeit des Veronals für kaltes Wasser ebenfalls mit 1 : 145 an, *van Itallie* und *Steenhauer*[4]) dieselbe mit 1 : 165. Die Löslichkeit desselben beträgt in siedendem Wasser nach *Molle* und *Gadamer* 1 : 12, nach *Schmidt* 1 : 17. Die entsprechenden Werte der von mir für alle Versuche verwendeten und untersuchten Diäthylbarbitursäure sind: für Wasser von 20° 1 : 142,32; für Wasser von 100° 1 : 12,41.

Berücksichtigt man diese Schwankungen, deren Würdigung nur einem gewiegten Analytiker zugetraut werden kann, und zieht ferner in Betracht, wie stark diese unsteten Werte noch durch gänzlich unberechenbare, dem Organismus entstammende Beimengungen ungünstig beeinflußt werden können, so entwickelt sich ganz von selbst das überaus mißliche Bild, das sich immer wiederholt, wenn die Erkennung eines Giftes nur durch Isolierung in Substanz zu erreichen ist. Die angedeuteten Schwierigkeiten steigen in dem Maße, je geringer die Menge der gesuchten Substanz ist. Im extremen Fall kann dann ein Präparat erhalten werden, das wohl den gesuchten Körper enthält, dessen Erkennungsbild jedoch durch die wirkungsvollen Beimengungen völlig überlagert und verzerrt wird, während andererseits seine geringe Menge weitere Isolierungs- oder wenigstens Anreicherungsversuche unmöglich macht.

Die Isolierungsmethoden.

Die Mittel zur Isolierung eines bestimmten Stoffes aus Organteilen, Se- und Exkreten, Mageninhalt usw. sind mannigfaltig. Hier seien nur die angeführt, welche für den vorliegenden Fall Interesse haben. Verschiedene Stoffe besitzen in verschiedenen Lösungsmitteln verschiedene Löslichkeit. Man kann sich dieses physikalische Verhalten einzelner Körper eines Substanzgemisches zunutze machen, wenn die Verhältnisse gestatten, ein zweites mit dem ursprünglichen nicht mischbares Lösungsmittel anzuwenden. Die Verteilung des in den beiden Flüssigkeiten löslichen Körpers ist bei Anwendung gleicher Mengen Lösungsmittel dem betreffenden Löslichkeitskoeffizienten des Körpers für die beiden Flüssigkeiten proportional. Der Löslichkeitskoeffizient selbst läßt sich unter Umständen durch

[1]) Austührliches Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie 1907.

[2]) Arch. der Pharmakol. 1904, S. 401.

[3]) l. c.

[4]) Pharm. Weekblad **58**, 1062. 1921. — Chem. Zentralbl. **4**, 774. 1921. — Ber. über d. ges. Physiol. u. exper. Pharmakol. **10**, 156. 1921.



Zusätze, welche den chemischen Charakter der gesuchten Substanz nicht beeinflussen, erniedrigen bzw. erhöhen[1]). Für Säuren und Basen ergibt sich die Regel, daß Säuren aus angesäuerten, Basen aus alkalisch gemachten Lösungsmitteln auszuschütteln sind. Ferner läßt sich der Löslichkeitskoeffizient eines z. B. in Wasser mäßig oder schwer löslichen Körpers dadurch noch weiter erniedrigen, daß man ihn durch ein leicht lösliches Salz (NaCl) quasi aus dem Wasser in das zweite Lösungsmittel verdrängt.

Für die Isolierung des Veronals aus dem Harn liegen die Verhältnisse so, daß dasselbe in kaltem Wasser wenig, in Äther weit löslicher ist. Der von mir wiederholt festgestellte Löslichkeitskoeffizient von Veronal in frisch destilliertem Äther betrug im Mittel 1:25 bei 0°. Umgekehrt sind die übrigen Harnbestandteile in Äther schwer und in Wasser leicht löslich. Man bekommt also beim Ausschütteln des veronalhaltigen Harnes mit Äther einen mit Veronal stark angereicherten Extrakt, dessen Gehalt an Verunreinigungen theoretisch gering sein soll. Eine absolute quantitative Trennung beider Komplexe läßt sich in keinem Falle einer Ausschüttelung erreichen, da es mit keinen Mitteln gelingt, die Löslichkeitskoeffizienten der beiden Gruppen für das eine und das andere Lösungsmitteln auf 0 herabzudrücken. Durch Wiederholung des Verfahrens läßt sich der Fehler jedoch in der Theorie so vermindern, daß er nicht mehr berücksichtigt zu werden braucht.

Diesen Überlegungen stellt sich in der praktischen Ausführung eine Reihe z. T. schwerwiegender *Bedenken* entgegen:

Da Äther mit Wasser in nicht geringem Maße mischbar ist, wird der gewonnene Ätherextrakt ein mit Wasser gesättigter (d. h. rund 10 + 1) sein. Dadurch sind in ihn beträchtliche Beimengungen hineingetragen, die in wasserfreiem Äther schwer oder unlöslich sind. Harnstoff z. B. ist in wasserfreiem Äther vollkommen unlöslich. Der Rückstand des bei der Ausschüttelung des Harns erhaltenen Extraktes kann jedoch Harnstoff enthalten, was — wie unten zu besprechen — für den Veronalnachweis von entscheidender Wichtigkeit ist. Ebenso steht es mit den Farb- und Riechstoffen des Harns, die in großen Mengen auf diese Weise in den Ätherextrakt übergehen. Oxalsäure, Hippursäure und Benzoesäure treten ebenfalls in geringen Mengen als Verunreinigungen desselben auf.

Noch verwickelter liegen die Verhältnisse, wenn es sich um die *Ausschüttelung von zerkleinerten Organteilen* handelt. Fett wird in solchen Mengen mitextrahiert, daß es nur unter beträchtlicher Einbuße an Ausbeute gelingt, das Veronal von demselben durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser zu befreien.

Der unvorbereitete Harn bildet beim Schütteln mit Äther eine Emulsion, die jeder quantitativen Ausbeute fast unüberwindlich im

[1]) Ausnahmen sind bekannt: komplexe Bindungen zwischen Ca-Salzen und Aminosäuren (*Pfeiffer*).



Wege steht. Das einzige Mittel, sie zu beseitigen, ohne Veronal einzubüßen, ist starkes Zentrifugieren. Die hierzu nötige Apparatur ist nicht überall vorhanden. Hinzufügen von abs. Alkohol, um auf diese Art die Emulsion zu entfernen, entzieht einerseits dem Äther infolge der Verschiebung der relativen Löslichkeitsverhältnisse wiederum Veronal, erhöht andererseits seinen Gehalt an Verunreinigungen.

Mit vieler Mühe ausgearbeitete Vorbehandlungsmethoden versprachen vieles, sind überall in Gebrauch gekommen und in die Literatur der Toxikologie aufgenommen. *Fischer* und *v. Mering*[1]) arbeiteten für ihre Versuche über die physiologische Wirkung des Veronals folgende Isolierungsmethode aus:

„Der Harn wird zunächst durch Eindampfen unter vermindertem Druck, d. h. bei 20—30 mm auf $^1/_{15}$ seines ursprünglichen Volumens konzentriert und dann das Veronal durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther isoliert. Beim Verdampfen des Äthers bleibt ein stark gefärbtes Produkt zurück, das in heißem Wasser gelöst und durch halbstündiges Kochen mit Tierkohle entfärbt wird. Durch gutes Abkühlen des heißen Filtrates auf 0° erhält man das Veronal in farblosen Krystallen vom Schmelzpunkt 191° (cor.) und allen Eigenschaften des reinen Produktes."

Aus weiteren Angaben der Autoren geht hervor, daß man sich zur Trennung der bei der Ausschüttelung auftretenden Emulsion der Zentrifuge zu bedienen hat und daß sie für das Umkrystallisieren des Rohveronals 5 ccm Wasser anwendeten. Auf diese Weise wurden von ihnen aus 1200 ccm Harn, der 0,65 g Veronal enthielt, 0,58 g, d. s. 89% zurückgewonnen.

Für *meine Nachprüfung der Methode* verwendete ich konzentriertere Veronallösungen. Die Ergebnisse sind aus Tab. I abzulesen.

Tabelle I.

Nr.	Zur Analyse verwendete		Zurückgewonnenes Veronal			Bemerkungen
	Veronalmenge in g	Harnmenge in ccm	Menge in g	Menge in %	S. P.	
1	0,2	100	0,146	73	179	mäßige Verunreinigungen
2	0,2	100	0,186	93	176	mäßige Verunreinigungen

Autenrieth[2]) bezeichnet diese Methode als „nicht absolut quantitativ".

Bemerkungen zur Kritik der Methode: Das erforderliche Vakuumgerät (Wasserstrahlpumpe), sowie vor allem eine leistungsfähige Zentrifuge, welche das Ausschleudern größerer Emulsionsmengen erlaubt, dürften — wie *Molle* richtig bemerkt — nicht überall bedingungslose Voraussetzungen sein. Sind sie vorhanden — wie in Laboratorien großen Stils —, so sind diese Mittel geeignet, auf physikalischem Wege

[1]) l. c.
[2]) l. c.



ohne Zusatz irgendwelcher Klärungsmittel theoretisch und praktisch eine nahezu quantitative Isolierung des Rohveronals herbeizuführen, vorausgesetzt, daß die Ausschüttelung genügend oft und erschöpfend gehandhabt wurde. Die Fehlerquellen liegen in der Reinigung des gewonnenen Extraktes. Tierkohle ist, wenn es sich um analytische Versuche handelt, für diese Zwecke zu verwerfen: 1. erfüllt sie die Aufgabe der Reinigung des durch Extraktion aus dem Harn gewonnenen Veronals unvollständig, indem sie gewisse Farb- und Riechstoffe sowie einige Krystalloide nicht vollkommen zu erfassen vermag; 2. adsorbiert sie nicht nur Beimengungen, sondern auch beträchtliche Veronalmengen selbst, was bereits von *Molle* erwähnt, von mir in jedem Fall beobachtet und auch in der jüngst erschienenen Arbeit von *van Itallie* und *Steenhauer* bestätigt wurde. Ein weiterer Verlust in der Ausbeute tritt beim Umkrystallisieren des gewonnenen Produktes aus heißem Wasser ein, der auch bei Abkühlung auf 0° noch beträchtlich sein muß, wenn man bedenkt, daß eine gesättigte, wässerige Veronallösung von 5 ccm bei 20° etwa 0,035 g Substanz enthält.

Diesen Erwägungen gegenüber erscheinen die Ausbeuteziffern relativ hoch. Es muß deshalb ausdrücklich betont werden, daß *das gereinigte Präparat in keinem Fall einer seinem Gewichte gleichen Veronalmenge entspricht.* Durch einmaliges Umkrystallisieren gelingt es nicht, ein vollkommen reines Präparat zu erhalten. Immer wird ein Teil der Farb- und Riechstoffe durch das sich ausscheidende Veronal mit niedergerissen, um in demselben außerordentlich fest zu haften und bei der nachfolgenden Wägung einen von Fall zu Fall unkontrollierbaren Fehler zu bilden. Wiederholtes Umkrystallisieren beseitigt diese Beimengungen unter Verlust eines Teiles der Ausbeute.

Wenn es einer toxikologischen Untersuchung auch nicht immer darauf ankommt, eine quantitative Ausbeute im Sinne analytischer Prinzipien zu erhalten, so muß doch auf einen Umstand mit Nachdruck hingewiesen werden, der für die Erkennung des erhaltenen Präparates von entscheidender Wichtigkeit ist. Zur Feststellung des Schmelzpunktes wurden grundsätzlich die makroskopisch als reinste erkennbaren Stellen des Präparates gewählt. Es handelte sich bei diesen und folgenden Versuchen oft um wasserklare Krystalle. Der Schmelzpunkt der nach dem Verfahren von *Fischer* und *von Mering* erhaltenen Präparate lag bei 176° und 179°, also im günstigsten Falle 5,5° unterhalb des F. P. des im Versuch verwendeten Ausgangsmaterials. Wenn man berücksichtigt, daß von den genannten und auch anderen Autoren der Schmelzpunkt als das Hauptkriterium zur Erkennung des Veronals angesprochen wurde, müssen diese gänzlich unberechenbaren Abweichungen zu erheblichen Bedenken Anlaß geben.

Zusammenfassend sei über die Methode gesagt, daß sie — die Mittel zu ihrer Ausführung vorausgesetzt — bei Befolgung der Originalvorschrift relativ schnell und einfach zu einem Ergebnisse führt, dem man jedoch vom Standpunkt des Analytikers aus *keinen Anspruch auf Genauigkeit oder exakte Beweiskraft* wird zusprechen können. Ein



konstanter Schmelzpunkt, der dem der ursprünglich verwendeten Substanz genähert ist, läßt sich erst durch eine Modifikation erreichen, indem man das gewonnene Produkt einer wiederholten Umkrystallisation und damit fast völligen Reinigung unterwirft. Das Prinzip der quantitativen Bestimmung, welches der Methode beigelegt wurde, tritt damit allerdings völlig in den Hintergrund.

Auf *ganz anderen Wegen* bewegen sich *Molle* und andere Autoren, um ein reines Veronal aus dem Harn zu isolieren. *Molle*[1]) versucht die Schwierigkeiten, welche als Emulsionsbildner und schwer zu beseitigende Beimengungen imponieren, außer durch Tierkohle noch dadurch zu beseitigen, daß er den Harn einer vorherigen Klärung mit Bleiacetat unterzieht. Die *Originalvorschrift* lautet:

„Der zu untersuchende Harn wird mit Bleiacetatlösung versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgt. Der Niederschlag abfiltriert und gut ausgewaschen. Das Filtrat sättigt man mit Schwefelwasserstoff, trennt vom Bleisulfid, wäscht abermals gut aus und verjagt aus dem Filtrat den überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Hindurchsaugen von Luft. Nun erhitzt man die auf das doppelte Volum mit Wasser verdünnte Flüssigkeit mit guter Tierkohle, filtriert, wäscht mit heißem destilliertem Wasser gut aus und dunstet auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum ein. Die erkaltete Flüssigkeit sättigt man mit Kochsalz und schüttelt dreimal mit Äther aus. Nach dem Verdunsten des Äthers wird zur Entfernung der geringen Mengen mit ausgezogener Essigsäure im Vakuumexikator getrocknet."

Die nach vorstehender Methode erzielte Ausbeute betrug nach den Angaben des Autors mehr als 90%.

Die *Ergebnisse meiner Versuche* sind aus Tab. II ersichtlich.

Tabelle II.

Nr.	Zur Analyse verwendete		Zurückgewonnenes Veronal			Verunreinigungen
	Veronalmenge in g	Harnmenge in ccm	Menge in g	Menge in %	S. P.	
1	0,1	100	0,065	65	—	mäßig
2	0,1	100	0,069	69	—	mäßig
3	0,05	100 eiweißhaltig	0,03	60	—	mäßig
4	0,05	100 eiweißhaltig	0,023	46	—	mäßig
5	0,1	250 eiweißhaltig	0,057	57	—	mäßig
6	0,05	250	0,045	90	—	stark
7	0,2	100	0,208	104	176	stark
8	0,2	100	0,163	81,5	178	wenig

Autenrieth[2]) nennt dieses Verfahren „ziemlich umständlich und zeitraubend".

[1]) l. c.
[2]) l. c.



An der Originalvorschrift ist zu bemängeln, daß in ihr die Angabe fehlt, ob zur Harnklärung saures, neutrales oder basisches Bleiacetat verwendet werden soll. Durch Vorversuche wurde festgestellt, daß die Fällungskraft vom sauren über das neutrale zum basischen Bleiacetat steigt, ein Ergebnis, das durch die während des Abschlusses dieser Arbeit erschienene Veröffentlichung von *H. Langecker*[1]) bestätigt wurde. In der Tab. II befinden sich zwei Resultate, welche sich aus einer Vorbehandlung mit neutralem Bleiacetat ergaben (Nr. 6 u. 7). Sie zeichnen sich durch hohes Gewicht der Ausbeute und starke makroskopisch erkennbare Verunreinigungen aus. Für alle übrigen angeführten Versuche wurde basisches Bleiacetat verwendet. Dasselbe wurde in Substanz bis zur Sättigung der Flüssigkeit zugefügt. Die darauf folgende Entbleiung des Filtrates mit H_2S führte oft zu Mißlichkeiten, wenn das entstandene Bleisulfid die gebräuchlichen Faltenfilter passierte und die Zurückhaltung desselben dann erst durch Hinzufügen von Bolus und nochmaliges Filtrieren zu erreichen war. Die Anwendung von Adsorptionsmitteln, wie Bolus bedeutet jedoch immer Verlust an Ausbeute. Dasselbe betrifft die vom Autor verlangte und von ihm bereits gewürdigte Reinigung mit Tierkohle.

Die Gewichte der gewonnenen Produkte schwanken zwischen 46 und 81,5% der Menge des ursprünglich hinzugeführten Veronals. Die Ergebnisse stehen bei Verwendung von 100 ccm Harn in direkter Beziehung zur Menge des verwendeten Veronals. Im Fall 1 und 2 wurden 0,1 g Veronal in 100 ccm Harn gelöst; die Ausbeute betrug im Mittel 67%. Im Fall 8 wurden 0,2 g Veronal in 100 ccm Harn gelöst; die Ausbeute betrug 81,5%. Mit der von mir weiter unten angegebenen Methode konnte ich nachweisen, daß die gesamten Rückstände, welche bei der Ausführung des *Molle*schen Verfahrens auftreten, trotz gründlichen Auswaschens veronalhaltig sind und bleiben. Für die Ausbeute sind die in ihnen haftenden Veronalmengen als verloren zu betrachten. Aus der Annahme, daß diese Verluste bei Anwendung gleicher Mengen ähnlicher Harne, mithin auch gleicher Mengen von Klärungsmitteln, von Fall zu Fall dieselben bleiben, erklärt sich die Tatsache, daß das Defizit in der Ausbeute bei Verarbeitung kleiner Veronalmengen schwerer ins Gewicht fällt als bei der größerer.

Nr. 3—5 sind Fälle eigener Art. Für diese Versuche wurden eiweißhaltige Harne verwendet, um grob deutlich zu machen, daß die Ergebnisse dieser Methode nicht nur den in Anwendung gebrachten Veronalmengen nicht proportional sind, sondern außerdem in hohem Grade von der Harnbeschaffenheit abhängen. Diese Beobachtung wird jeder bereits bei der Verarbeitung verschiedener normaler Harne machen. Aus den in Tab. II aufgeführten Versuchen ist dieser Um-

[1]) Biochem. Zeitschr. **122**, 34. 1921.



stand wenig ersichtlich, um so mehr jedoch der krasse Unterschied zwischen den Resultaten aus normalen und pathologischen Harnen. Auffallend sind die Schwankungen der Ergebnisse in Nr. 3 und 4, in denen es sich um gleiche Mengen von Veronal und Harn (jedoch verschiedener Art) handelt. Ganz unvereinbar mit allen übrigen ist Nr. 5, dessen relative Ausbeute nicht einmal die von Nr. 3 erreicht, trotzdem die doppelte Veronalmenge und das $2^1/_2$fache an Urin verarbeitet wurden. Das der höheren Harnmenge entsprechende größere Quantum mit ausgeätherter Verunreinigungen hätte hier eine höhere Prozentziffer der Ausbeute bedingen müssen. Daß dem nicht so ist, weist mit Nachdruck darauf hin, daß das *Arbeitsverfahren von Molle in seinen Ergebnissen von Faktoren beherrscht wird, die von Fall zu Fall verschieden sind und deren Beeinflussung nicht in der Hand des Ausführenden liegt.*

Zur Feststellung des Schmelzpunktes wurden aus der Gesamtreihe der angeführten Versuche die beiden makroskopisch als günstigstes und ungünstigstes zu bewertenden Resultate gewählt. Der Schmelzpunkt lag einmal 6,5°, das andere Mal 8,5° unter dem erwarteten.

Eine eingehende kritische Betrachtung der *Molle*schen Methode wurde dadurch begründet, daß dieselbe in die einschlägigen Handbücher der Toxikologie aufgenommen worden ist und dadurch auch weitgehend Eingang in die Praxis der Klinik gefunden hat. Das Gesamtergebnis der Nachprüfungen mag dahin lauten, daß das hohe Maß von Mühe, Zeitaufwand sowie die Voraussetzung eminenter Vertrautheit mit dergleichen Arbeiten in keiner Weise durch die Qualität der Ergebnisse belohnt wird; *daß im Gegenteil das Arbeiten nach ihr immer wieder zu unerfreulichen Überraschungen führt.* So ist es nach vielfältigen Erfahrungen der chemischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses Barmbeck in Fällen ungünstiger Harnbeschaffenheit nicht mehr möglich gewesen, Mengen von 0,1 g Veronal aus 200 ccm Harn nach dieser Methode auf irgendeine Weise beweiskräftig zu erkennen.

Auch in unserem Institut war diese Methode für laufende Untersuchungen lange Zeit die allein herrschende. Der Undankbarkeit ihrer Resultate sind diese Studien über den Nachweis der Veronalgruppe im Sinne der Auffindung neuer Wege zuzuschreiben.

Um die *Molle*sche Methode für die Praxis etwas handlicher zu gestalten und und um den in ihr vorhandenen mannigfaltigen Komplikationen wenigstens in einem Punkte wirksam entgegenzutreten, wurde bei uns die Entbleiung durch Zusatz von festem Na_2SO_4 durchgeführt. Wenn sich die Handhabung der Methode damit auch vereinfachte, so wurden die Resultate jedoch keineswegs bessere als die nach dem Originalverfahren (Tab. II) gewonnenen.

Die von *Macadie*[1]) angegebene Methode zur Isolierung des Veronals aus dem Harn hat bei unseren Nachprüfungen zu *gänzlich unbrauchbaren Resultaten* geführt.

[1]) Pharmakol. Journ. **36**, 134. — Chem. Zentralbl. **1**, 1066. 1913.



Er will den mit Essigsäure angesäuerten Harn mit gesättigter $CaCl_2$-Lösung klären und das mit HCl angesäuerte Filtrat alsdann ausäthern. Nach unseren Erfahrungen ließ sich durch eine Klärung mit $CaCl_2$ eine Emulsionsbildung bei der nachfolgenden Ausschüttelung nicht immer vermeiden. Die erhaltenen Präparate waren stärker verunreinigt als die nach irgendeinem anderen Verfahren gewonnenen, so daß nach den Ergebnissen der Vorversuche diese Methoden einer kritischen Betrachtung nicht wertvoll erscheinen konnte.

Autenrieth[1]) hat in neuerer Zeit *folgende Methode* beschrieben, deren Arbeitsvorschrift hier nach dem Referat in den Berichten ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. wiedergegeben sei:

„Zur quantitativen Bestimmung des Veronals im Harn wurden 500 ccm mit Weinsäure oder Essigsäure stark angesäuert, auf dem Wasserbade zu dünnem Sirup eingedampft, in 100 ccm Alkohol aufgenommen, filtriert, das Filtrat eingedampft, Rückstand in 50—100 ccm Wasser aufgenommen, 2—3 mal mit je 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge in einem gewogenen Kölbchen abdestilliert, Rückstand im Trockenschrank oder Vakuum getrocknet und gewogen. Das Veronal fällt krystallinisch in meist bräunlich gefärbten Krystallen aus und ist noch mit wenig Farbstoff, Oxalsäure, Hippursäure und Benzoesäure verunreinigt. Zur Reinigung wird der Rückstand in möglichst wenig heißem Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle einige Minuten gekocht. Aus dem Filtrat erhält man durch Auskrystallisieren ein fast farbloses Veronal. Das Veronal wird durch Bestimmung des Schmelzpunktes (186—187°, unkorrigiert) und durch chemische Reaktion identifiziert."

Die *Ergebnisse der Nachprüfungen* zeigt Tab. III. Sie wurden, da es sich um quantitative Bestimmungen handelt, nach den vom Autor für diesen Zweck besonders angegebenen Vorschriften gewonnen; d. h. das durch Ausschütteln erhaltene rohe Veronal wurde in kalter Natriumcarbonatlösung (1:10) aufgelöst, die Lösung mit Blutkohle mäßig erhitzt, filtriert, das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und diese saure Flüssigkeit wiederum 2—3 mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden durch ein trockenes Filter gegossen, der Äther abdestilliert und der Rückstand bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Tabelle III.

Nr.	Zur Analyse verwendetes		Zurückgewonnenes Veronal				
	Veronal in g	Harn in ccm	vor Tierkohle		nach Tierkohle		S. P.
			in g	in %	in g	in %	
1	0,1	100	0,108	108	0,092	92	180
2	0,2	100	0,218	109	0,184	92	177
3	0,25	100	0,249	100	0,224	88	184,5

Diese Methode ist durch besondere Umständlichkeit ausgezeichnet. Alle Abschnitte ihrer Ausführung sind so beschaffen, daß der Ausführende den Versuch keinen Augenblick aus dem Auge lassen darf.

[1]) l. c.



Berücksichtigt man außerdem die Langwierigkeit ihrer Durchführung, so ergibt sich aus diesen Erwägungen bereits eine unverhältnismäßig große Belastung für die Aufgabe laufender Untersuchungen, wie sie im Betrieb größerer Krankenanstalten täglich gestellt werden können. Diese Bedingungen lassen sich jedoch in Kauf nehmen, wenn die Ergebnisse der Methode zu ihren Anforderungen in einem annehmbaren Verhältnis stehen.

Von diesem Gesichtspunkte aus muß festgestellt werden, daß uns bei korrekter Erfüllung der Arbeitsvorschrift zum ersten Male das Glück blühte, einen Schmelzpunkt des wiedergefundenen Veronals zu erhalten, der mit dem der urspsünglich verwendeten Substanz genau übereinstimmte. Wenn dieser Fall auch nur einmal eintrat, so muß eine Betrachtung der Tab. III doch lehren, daß die in ihr aufgeführten Resultate nie Schmelzpunkte von so niedrigem Werte aufweisen, wie sie bei den Produkten der bisher erwähnten Arbeitsverfahren immer wieder erhalten wurden. Immerhin stellen Abweichungen des Schmelzpunktes von 4,5 bzw. 8,5° Werte dar, die auch die Tragfähigkeit dieser Methode stark ins Wanken zu bringen geeignet sind. Das neue Prinzip der *Autenrieth*schen Vorschrift beruht in der Beseitigung der Emulsionsbildner durch Alkohol, ein Verfahren, welches diese Methode im Gebrauche für laufende Untersuchungen erheblich verteuert. Eine nennenswerte Klärung des Harnrückstandes erfolgt durch die Aufnahme und Fällung mit Alkohol nicht; die Ätherauszüge zeigen hier eine so intensive Verfärbung durch Harnchromogene, wie sie bei keiner der anderen erörterten Methoden vorkommt. Dementsprechend sind die Gewichte des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten ungereinigten Rohveronals beträchtlich höher als das Gewicht der ursprünglich verwendeten Substanz, im günstigsten Falle demselben gleich. Bei der späteren Reinigung mit Tierkohle verschieben sich diese Werte — wie immer — beträchtlich; immerhin bleiben die Ausbeuteziffern höher als bei den bis jetzt erwähnten Methoden, während die Verunreinigungen des Präparates mäßige Grade nicht überschritten, in zwei Fällen sogar das Herauslesen makroskopisch als wasserklar erkennbarer Krystalle zur Schmelzpunktsbestimmung gestatteten.

Obgleich diese Methode gewisse Garantien bietet, möchte ich doch bezweifeln, ob sie geeignet ist, die Bedürfnisse zu befriedigen, für deren Vorhandensein nicht nur ihre in jüngster Zeit erfolgte Ausarbeitung, sondern auch noch eine andere Veröffentlichung spricht.

In den Feststellungen von *van Itallie* und *Steenhauer*[1]) finde ich Beobachtungen, die in diesen methodenkritischen Studien zur Diagnostik der Veronalintoxikation gesammelt wurden, vollauf bestätigt. Auch diese Autoren sehen sich genötigt, nach eingehender Prüfung von bisher auf diesem Gebiete geleistetem an die Ausarbeitung eines neuen Isolierungsverfahrens heranzutreten, das von bislang ausgeübten wesentlich abweicht.

Auf Grund eingehender Untersuchungen über die Löslichkeit des Veronals in verschiedenen Lösungsmitteln kommen sie zu dem Schluß, daß *Äther bei weitem nicht das geeignetste Mittel zur Ausschüttelung ist.* Nach ihren Angaben beträgt die Löslichkeit des Veronals in Äther 1: 18,7; in Äthylacetat 1 : 8,9, so daß letzteres trotz seiner wesentlichen Mischbarkeit mit Wasser unbedingt als das geeignetste

[1]) l. c.



Lösungsmittel für die vorliegenden Stoffe anzusehen ist. Nach den Angaben der Verfasser kann Veronal mit *Äthylacetat* in einem Male quantitativ aus Wasser ausgeschüttelt werden, mit Äther nicht. Wenn hiermit die Isolierung des Rohveronals auf eine bisher nicht erreichte Höhe geführt wurde, beschäftigen sich die Verfasser weiterhin mit den in Frage kommenden Mitteln, welche zur Erhaltung eines reinen Veronals dienen könnten. Die Anwendung von Bleiacetat (basisch oder neutral) wird beibehalten, da es Emulsionsbildner prompt beseitigt, während es die Verunreinigungen nur zum Teil fortnimmt. Reinigung durch Tierkohle wird wegen der Adsorptionsverluste verworfen. Verfasser benutzen zur Reinigung des aus dem — mit Bleiacetat vorbehandelten — Urin gewonnenen Veronals $KMnO_4$ + H_2SO_4. Leider stand zur Informierung über diese Arbeit das Original nicht zur Verfügung.

Nach dem Referate im Chem. Zentralblatt lautet die *Arbeitsvorschrift* von *van Itallie* und *Steenhauer*:

„100 ccm Urin werden mit 10 ccm Bleiacetat ausgefällt, 100 ccm der Filtrate auf 25 ccm eingedampft mit Essigsäure schwach angesäuert und zweimal warm mit Essigester ausgeschüttelt. Das Rohveronal wird in 10 ccm siedendem Wasser gelöst, mit 5 ccm verd. H_2SO_4 versetzt und sd. mit $^{n}/_{10}$-$KMnO_4$ versetzt, bis Fl. über Nd. farblos ist. Hierauf Lsg. des Mn-Nd. durch H_2O_2 und nochmalige zweimalige Ausschüttelung mit Essigester."

Versuche nach dieser Methode gaben folgende Resultate:

Tabelle IV.

Nr.	Zur Analyse verwendete		Zurückgewonnenes Veronal			Verunreinigungen
	Veronalmenge in g	Harnmenge in ccm	Menge in g	Menge in %	S. P.	
1	0,1	100	0,123	123	—	stark
2	0,1	100	0,097	97	171	wesentlich
3	0,25	100	0,264	105,6	174	wenig
4	0,25	100	0,237	94,8	184,5	wenig
5	0,3	100	0,294	98	180,5	mäßig

Die Ergebnisse übertreffen in keiner Weise die Resultate anderer Methoden. Auch hier wird in einer Reihe von Versuchen einmal der Schmelzpunkt der ursprünglichen Substanz erreicht. Von dieser Seite aus betrachtet, neben leidlichen Annäherungen grobe Abweichungen. Wenn man dieses physikalische Kriterium zum Prüfstein des Veronalnachweises wählen will, so scheint mir, daß auch diese Methode mit der Harnbeschaffenheit steht und fällt.

Die Betrachtung der endgültig erhaltenen Präparate muß lehren, daß bei gleichbleibender Methodik Schwankungen in dem Grade der Verunreinigungen auftreten, die sich auch durch diese Reinigungsmittel nicht entscheidend beeinflussen lassen. In einzelnen Fällen war es durch stundenlanges Kochen des mit $KMnO_4$ + H_2SO_4 versetzten Rohveronals am Rückflußkühler nicht möglich, eine wasserklare Flüssigkeit zu erhalten.

Die Stärke der Methodik liegt in den guten Ausbeuteergebnissen. Die Prozentziffern liegen alle hoch, teilweise zu hoch und sind als Erfolg des hier in Anwendung gebrachten Äthylacetats anzusehen.



Das Arbeiten nach der Methode ist angenehm. Sie kann jedoch ebensowenig wie irgendeine andere bekannt gewordene den immer wieder hervortretenden Ansprüchen und Bedürfnissen genügen.

Die Ausmittelung des Veronals aus dem Harn wurde hier als wichtigster Punkt der vorliegenden Frage stark in den Vordergrund geschoben. Nach *Autenrieth* haben Nachweis und Bestimmung des Veronals aus Organteilen für praktische Zwecke wenig Bedeutung, da nach negativem Resultat einer Harnuntersuchung kaum irgendwelche Hoffnung besteht, noch Spuren des Giftes aus Organen isolieren zu können. Die Ausmittelung aus Mageninhalt ist genau wie die aus dem Harn.

Die *Bestimmung in Leichenteilen* geschieht nach *van Itallie* und *Steenhauer*, wie folgt (Referat aus den Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol.).

„Letztere werden nach Säuerung durch Essigsäure mit Spiritus ausgekocht, die filtrierten Auszüge bis auf ungefähr 25 ccm eingeengt, der Rückstand mit so viel Alkohol abs. versetzt, bis weiterer Zusatz keine Fällung ergab; dann filtriert, der Alkohol ausgedünstet, der Rückstand zweimal mit Wasser ausgekocht, die noch heiße Lösung filtriert, zweimal mit doppeltem Volumen Essigester ausgeschüttelt und weiter wie beim Harn verfahren.“

Weitere Angaben zur Isolierung des Veronals aus Organteilen befinden sich bei *Macadie* und bei *Ellis Richards*[1]).

Die Schwierigkeit des Veronalnachweises auf dem Wege präparativer Aufarbeitung sollte deutlich gemacht werden, um der immer wieder auftauchenden irrigen Auffassung entgegenzutreten, das er leicht zu führen sei: der Harn werde ausgeäthert, und nach Verdunstung des Äthers bleibe das Veronal zurück; eine Anschauung, die den Kernpunkt aller Schwierigkeiten ganz außer acht läßt: die Identifizierung des nach Verdunstung des Extraktes bleibenden Rückstandes. In diesem Augenblick machen sich die Einflüsse störender Interferenten geltend, Veränderung des an sich verschieden angegebenen Schmelzpunktes, Veränderungen der Löslichkeit usw., so daß in ungünstigen Fällen, wenn man mit wenig Untersuchungsmaterial arbeiten muß, das Verlangen, den gefundenen Körper auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften zu erkennen, ein billiges, aber nicht immer zu befriedigendes bleibt.

Chemische Kriterien.

Angesichts dieser Verhältnisse sind die Bemühungen verständlich, einen Weg zum Nachweis des Veronals zu finden, der das Hinarbeiten auf reine Substanz überflüssig macht. Daß hier tatsächlich ein Bedürfnis vorliegt, kann im Hinblick auf die vielen, hierüber in der Literatur vorhandenen Erörterungen nicht abgeleugnet werden. Alle diese

[1]) Analyst. 44, 192—96. — Chem. Zentralbl. 4, 649. 1919.



Bestrebungen liefen darauf hinaus, den Nachweis der Veronalgruppe auf das nicht nur dem Kliniker bequemere Gebiet der oben als 2 angeführten Kategorie zu verlegen. Verfasser bemühte sich, möglichst alle Methoden, die unter diesen Gesichtspunkt fallen, zusammenzutragen, um sie einer kritischen Betrachtung zu unterziehen. Alle diese Methoden beschränken sich von vornherein auf einen Nachweis des Giftes, während sie seine quantitative Bestimmung als für die Praxis oft minder bedeutsam außer acht lassen.

Die *chemischen Eigenschaften der Diäthylbarbitursäure* wurden immer wieder durchforscht, um auf irgendwelche Weise zu einer charakteristischen Reaktion derselben zu gelangen. Der größte Teil der so gewonnenen Erkennungsmerkmale gehört wohl zu dem Reaktionskomplex des Veronals an sich, kann jedoch wegen seines unspezifischen Charakters nur bedingt zur Identifizierung desselben Verwendung finden.

In der Arbeit von *Molle* und *Kleist* findet sich eine ganze Reihe solcher Angaben: in kalter Natriumcarbonat- und kalter Ätzkalilösung werden lose salzartige Verbindungen des Veronals gebildet, die wasserlöslicher sind als das Veronal selbst. — Beim Erwärmen einer Veronallösung, welche Natriumcarbonat enthält, entwickelt sich CO_2 (primär), später NH_3 (sekundär). Beim Erwärmen von Veronal mit Ätzkali, sowohl in wässeriger wie in alkoholischer Lösung, oder beim Zusammenschmelzen von Veronal mit der zehnfachen Menge trockenem Ätzkali bildet sich ebenfalls NH_3. Die intra reactionem abgespaltene, dann gebundene CO_2 wird beim Ansäuern frei. — Weiterhin gelingt es unter besonderen Kautelen, durch Zusammenschmelzen von Veronal und Ätzkali Diäthylessigsäure zu erhalten, als deren Erkennungsmerkmale Geruch, schlechte Mischbarkeit mit Wasser und das Silbersalz genannt werden. Die Annahme von *Molle*, daß bei Einwirkung von Bromlauge auf Veronal unter gelinder Erwärmung Stickstoff frei werde, ist bereits durch *v. Cordier*[1]) widerlegt worden.

Jorrissen[2]) fügt zu einer mit H_2O aufgenommenen Schmelze von KOH und Veronal einige Tropfen einer $FeSO_4$-Lösung, schüttelt und übersättigt mit HCl, worauf sich allmählich Berlinerblau ausscheidet. Einen anderen Teil der mit Wasser aufgenommenen Schmelze versetzt er mit einem geringen Überschuß von verdünnter H_2SO_4, worauf lebhafte CO_2-Entwicklung erfolgt. Die Flüssigkeit schüttelt er mit Äther aus, dampft den ätherischen Auszug ein, nimmt den nach ranziger Butter riechenden Rückstand mit heißem Wasser auf und fügt verdünnte $FeCl_3$-Lösung hinzu, worauf die Flüssigkeit eine weinhefenartige Färbung annimmt.

Nach *Gadamer* wird Veronal mit siedender konz. H_2SO_4 behandelt, die Flüssigkeit alkalisch gemacht und alsdann mit Neßlers Reagens versetzt, worauf sich der bekannte rotbraune Niederschlag bildet.

Alle in diesen Angaben vereinigten Reaktionen sind (teilweise ganz extrem) unspezifisch, um so mehr, wenn man sie auf ein nicht reines Präparat anwendet, und verlieren damit für den Nachweis in der Klinik jegliche Bedeutung. Für den Chemiker und Pharmazeuten kommen sie zur Identifizierung eines dargestellten Präparates — doch auch nur unter Umständen — in Betracht; Eingang in die medizinische Praxis haben sie naturgemäß nicht finden können.

[1]) Monatshefte f. Chem. 1912, S. 765.

[2]) Journ. Pharm. et Chim. 3, 478—81. — Chem. Zentralbl. 3, 234. 1911.



Auch *Macadie* benutzt für seine Methode zum Nachweis des Veronals im wesentlichen Mittel, die in den hier wiedergegebenen chemischen Eigenschaften desselben bereits erörtert wurden und auch kaum Neues bringen.

Eine Reaktion, die zwar im Prinzip die bisher erörterten Möglichkeiten übertrifft, die aber — wie noch zu besprechen — ein praktisch tragfähiges Kriterium ebensowenig darstellt, wird namentlich von *Lemaire*[1]) hervorgehoben, dessen Angaben sich etwa zur selben Zeit auch bei *Molle* finden. Auch diese Reaktionen haben in die maßgebenden Handbücher Eingang gefunden.

Wenn auch scheinbar *Molle* Wert darauf legt, etwa gleichzeitig dasselbe gefunden zu haben wie *Lemaire*, so muß im Interesse der Praxis auf die Verschiedenheit beider Reagentien und Reaktionen nachdrücklichst hingewiesen werden. *Lemaire* verwendet *Denigès' Reagens* (Quecksilbersulfat), *Molle Millons Reagens* (Mercurinitrat mit Zuschuß an NO bzw. N_2O_3). Die Tatsache, daß beide mit Veronal zu weißlichen Fällungen führen, besteht zurecht.

Ein wesentliches Moment ist dagegen folgendes: *Millons* Reagens fällt nicht nur Veronal und die bekannten ähnlich gearteten Medikamente ohne entscheidende Abweichungen, sondern zielt dem Wesen des Vorganges nach auf Harnstoff und damit auf dessen Derivate hin[2]).

Wie steht es nun mit dem Harnstoffgehalt des aus dem Urin erhaltenen Extraktes? Zur Illustration folgende Versuche: 1. eine wässerige Harnstofflösung wurde tüchtig mit Äther ausgeschüttelt und bis zur Flüssigkeitsgrenze abgelassen. Abermaliges Umschütteln des Äthers im Trichter, um etwa noch am Glase haftende Wasserspuren niederzuschlagen und abzulassen. Der so mit allen Mitteln vom Wasser isolierte Äther wurde dann aus der oberen Öffnung des Trichters in eine Schale gegossen. Nach Verdunstung des Äthers blieb ein Rückstand, der in wässeriger Lösung mit *Millons* Reagens eine prompte Fällung ergab, die sich im Überschuß des Reagenses wieder auflöste. — 2. Der Versuch wurde in derselben Anordnung mit Äthylacetat wiederholt. Resultat: Harnstoff blieb nach Verdunstung des Extraktes in großen Mengen zurück.

Ich leite für mich aus diesen Versuchen den Schluß ab, daß *Millons Reagens für den Veronalnachweis ein für allemal zu verwerfen ist.*

Bei Benutzung des Schütteltrichters läßt es sich nicht verhindern, daß geringe Harnstoffmengen in den Äther- und erst recht in den Äthylacetatextrakt übergehen. Da andererseits nach den Angaben von *Panzer*[3]) und nach eigenen Beob-

---

[1]) Bull. des trav. de la Soc. de Pharm. de Bord. **44**, 37. 1904.

[2]) Quecksilberfällungen zur Bestimmung des Harnstoffs, von Liebig bis in die jüngste Zeit (*Friedländer*, Münch. med. Wochenschr. **38**, 1225. 1921) angewendet.

[3]) Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1908, 4. Heft, S. 311.



achtungen immer wieder schwere Vergiftungsfälle vorkommen, die im Zeitpunkt der Beobachtung nur noch ganz geringe Veronalmengen ausscheiden, welche zur Schwere des Krankheitsbildes überhaupt in keinem Verhältnis stehen, so ergibt sich aus diesen Überlegungen mit mehrfacher Begründung die unbedingte Ablehnung dieser unspezifischen Fällungsreaktion, besonders in der Hand jemandes, der nicht häufig mit diesen Fragen zu tun hat.

Anders *Denigès' Reagens*. Dasselbe führt zu Fällungen mit Aceton tertiären Alkoholen, Tiophen usw., aber nicht mit Harnstoff. Die aus den angegebenen Versuchen erhaltenen Rückstände gaben in wässeriger Lösung mit diesem Reagens keinen Niederschlag. Aber der Rückstand eines Äther- wie auch eines Äthylacetatextraktes aus einem normalen Harn nach Fällung mit basischem Bleiacetat gewonnen, gab sowohl mit *Millons* wie mit *Denigès'* Reagens eine leichte Fällung. Welche Stoffe hier für den mit Quecksilbersulfat auftretenden Niederschlag verantwortlich zu machen sind, steht noch dahin.

Tabelle V.

	I.		II.		III.	
	Äther	Äthylacetat	Äther	Äthylacetat	Äther	Äthylacetat
Millons Reagens	+	schwach +	++	schwach +	++	++
Denigès' Reagens	θ	schwach +	+	+	θ	schwach +

In Tab. V finden sich Ergebnisse aus drei weiteren normalen Harnen (I—III), in denen bestimmt kein Veronal vorhanden war. Die Extrakte wurden nach Fällung des Urins mit basischem Bleiacetat und folgender Entbleiung gewonnen. Die Rückstände aller Äther- wie Essigesterextrakte gaben in wässeriger Lösung mit *Millons* Reagens eine teils sogar erhebliche Fällung, mit *Denigès'* Reagens in zwei Äthylacetatextrakten einen schwachen, in beiden Auszügen von Harn II einen deutlichen Niederschlag, während die Ätherextrakte von I und III mit dem Reagens frei von Trübungen blieben. Bemerkt sei, daß bei der Gewinnung der Extrakte mit der gleichen peinlichen Sorgfalt vorgegangen wurde, wie oben beschrieben worden ist.

Wenn sich somit die Fällungen mit *Denigès'* Reagens auch als weniger irreführend erweisen als die mit *Millons* Reagens, so bin ich doch nach eigenen, den *Panzer*schen gleichen Beobachtungen geneigt, ihrer Beurteilung die nötige Vorsicht entgegenzubringen, und *möchte vor ihrer Anwendung als Diagnosticum für Veronalausscheidung in der Klinik warnen, da sie in entscheidenden Fällen jede Sicherheit ausschließt.*

Die Bemühungen, den Nachweis des Veronals durch Auffindung spezieller und spezifischer Reaktionen einfacher zu gestalten, haben zu Ergebnissen geführt, die sich nach einer kritischen Gesamtbeurteilung *weder als wertvoll noch als ausreichend* erweisen konnten, sondern nur zeigen, wie die Bestrebungen, denen sie ihr Dasein ver-

danken, Kriterien billigen, die im Vergleich zu anderen Nachweis- und Bestimmungsverfahren der Chemie und Biochemie stark abfallen und die ganze Mißlichkeit der hier vorliegenden Aufgabe beleuchten.

Mikrochemischer Nachweis.

Weitere Versuche, den Nachweis durch Isolierung in Substanz zu umgehen, führten zur Veröffentlichung zahlreicher mikrochemischer Methoden durch *Tunmann*, *van Itallie* und *van der Veen*. Auch diese Verfasser verzichten von vornherein auf die Anwendung ihrer Methoden zum Zwecke quantitativer Bestimmung; sie wollen vielmehr mittels spezieller krystallographischer Erscheinungen anzeigen, ob ein Körper der Veronalgruppe vorhanden ist oder nicht.

Tunmann[1]) verwendet das Sublimat der mit Äther aus dem Untersuchungsmaterial ausgeschüttelten Substanzen und erhält so als Grundlage für seine Reaktionen eine Spur ziemlich reinen Veronals. Er bedeckt das Sublimat mit einem Deckglase und läßt Chlorzinkjodlösung unterlaufen. Es entstehen vorwiegend kleine, tafelförmige, flache und prismatische Krystalle von tauben- bis schiefergrauer oder graugrüner, fleischfarbener, rötlicher und schwarzroter Farbe. Optisch besitzen sie folgende Eigenschaften: sie sind zweiachsig, löschen parallel zur Längsachse aus, gehören dem rhombischen System an und zeigen kräftigen Pleochroismus.

Weiterhin gibt *Tunmann* noch eine Reihe ähnlicher Reaktionen an unter Verwendung von HJ, Brombromkaliumlösung und Schweizerschem Reagens (Kupferoxydammoniak). Es sei auf die Originalarbeit hingewiesen.

Van Itallie und *van der Veen*[2]) benutzen als Material für ihre Untersuchungen angesäuerte Veronallösungen. Als Zusätze werden Ammoniumsalze, Bleiacetat mit nicht zuviel NaOH, Thalliumnitrat (Neutralisation mit 6 proz. Essigsäure) oder ammoniakalische Silberlösung verwendet. Den genannten verschiedenen Reagenzien entsprechen verschiedene in den Originalarbeiten gut beschriebene Krystallbildungen.

Weshalb diese Methoden so wenig Eingang in die Klinik gefunden haben, erscheint auf den ersten Blick unklar. Einerseits mag es daran liegen, daß ihre Angabe in den gebräuchlichsten Handbüchern fehlt und die Kenntnis ihrer Existenz erst durch Studium der Spezialliteratur zu erwerben ist; daß es sich andererseits um eine Sondertechnik handelt, für die allgemeinere Vorkenntnisse unerläßlich bleiben.

Sieht man von diesen weder bekannt noch beliebt gewordenen mikrochemischen Reaktionen ab, so zeigt der bisherige Stand der Dinge, daß der Veronalnachweis sich nicht auf einfachem Wege erbringen läßt, daß vielmehr zu seiner beweiskräftigen Herbeiführung ein Komplex von Wahrscheinlichkeitsausschlägen gehört, der sich in seiner ganzen Breite in einer der letzten, auf diesem Gebiete erschienenen Arbeiten zusammengestellt findet.

---

[1]) Apoth.-Ztg. **32**, 289—92, 293—99.

[2]) Pharmakol. Weekblad **56**, 1112—17. — Chem. Zentralbl. **4**, 801. 1919.



Autenrieth fordert für den Nachweis des Veronals:

1. Bestimmung des Schmelzpunktes, der der gleiche bleiben muß, wenn man das gewonnene Produkt mit hinzugefügtem Veronal zusammen schmilzt. Hingewiesen sei nur auf die verschiedenen Schmelzpunkte verschiedener Handelspräparate;

2. die Sublimierbarkeit des erhaltenen Präparates;

3. die Fällungen mit *Denigès'* und *Millons* Reagens, die wie Saponinlösungen schäumen sollen;

4. die leichte Löslichkeit der gefundenen Substanz in Alkalien, Auskrystallisieren derselben aus diesen beim Ansäuern;

5. Erhitzen mit HOK, wobei Dämpfe entstehen, welche Lackmus bläuen.

Die Unspezifizität, die in dem Ausfall der zuletzt genannten Reaktion enthalten ist, wird zugegeben.

Die mikrochemischen Reaktionen, die für die Erkennung des Veronals das Hervorragendste leisten, was in dieser Frage überhaupt erreicht wurde, fehlen in dieser Aufstellung unbegreiflicherweise. Sie zeigt aber am besten die Lücke, welche heute noch in dieser Frage besteht und für deren Überbrückung *Autenrieth* einen solchen Aufwand an Mitteln für nötig hält, daß sich die Zeitdauer eines einzelnen Veronalnachweises nach seinen Angaben auf 3 Stunden, die einer Bestimmung auf 5—6 Stunden beläuft.

Die Murexidbildung der Barbitursäurederivate.

Der Nachweis der Veronalgruppe nach einem neuen Prinzip.

Meine Absicht, diese Lücke auszufüllen und damit der Klinik eine eindeutige, unkomplizierte Methode zum Veronalnachweis zu liefern, entstammt der Erwartung, daß sich mit dem Veronal auf Grund seiner chemischen Konstitution als Malonyl-Harnstoffderivat sehr wahrscheinlich eine Reaktion erreichen lassen müsse, welche für andere Körper derselben Gruppe längst bekannt ist. *Wie alle diese Derivate enthält auch das Veronal den Alloxankern, dessen bekannteste Reaktion in der sog. Murexidprobe gegeben ist.*

Über das *Wesen der Murexidbildung* ist es zu einer vollständigen Klarheit auch heute noch nicht gekommen. Man ist berechtigt anzunehmen, daß eine Molekülvergrößerung ein entscheidendes Moment dabei ist. Nach älteren Anschauungen erfolgt die Anlagerung eines Ringes, nach neueren Angaben sollen drei Ringe an der Bildung des Produktes beteiligt sein[1]). Sicher ist, daß es sich beim Reaktionsablauf um die Einwirkung stark oxydierender Reagenzien handelt, von denen bislang Chlor oder HNO_3 in Anwendung gebracht wurden. Auf diesem Wege liefern Alloxan, Alloxantin, Dialursäure, Barbitursäure, Uramil, Pseudoharnsäure, Harnsäure und viele Derivate dieser Körper mehr oder minder stark die Murexidprobe[2]). Auch die Barbitursäure befindet sich unter den murexidfähigen Malonyl-Harnstoffderivaten. Nur bei ihren 5,5-Derivaten scheiterten bislang alle Versuche, diese Reaktion herbeizuführen. Es zeigte sich vielmehr, daß dieselben durch Oxydationsmittel fast unangreifbar sind. Chlor und siedende konz. HNO_3 bleiben ohne wahrnehmbare zerstörende Wirkung, während konz.,

[1]) Vgl. *Schmidt, J.*, Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. 1921.

[2]) Vgl. *E. Fischer*, Untersuchungen in der Puringruppe (1882—1906). — *H. Biltz* und Mitarbeiter, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **49**, 635—673; **52**, 1298—1316. Liebigs Ann. **404**, 186—199; **413**, 1—206.



siedendes Wasserstoffsuperoxyd (Perhydrol, Merck) Veronal vollständig unter Flammenbildung zersetzt.

Der Weg, von der 5,5-Diäthylbarbitursäure die Murexidbildung zu erzwingen, führt dahin, die Totaloxydation zu vermeiden und nur eine Absprengung der Äthylgruppen zu bewirken. Dies gelang mir durch Anwendung von Perhydrol unter Zusatz von einem der folgenden Chloride: NaCl, KCl, NH_4Cl, $BaCl_2$, $SrCl_2$, LiCl.

Fügt man einer Lösung von 3 proz. Perhydrol etwas Kochsalz und eine geringe Spur Veronal hinzu, so bleibt nach dem Einkochen ein weißer, nach Ozon riechender Rückstand, der bei vorsichtigem weiteren Erhitzen eine gelbrote Verfärbung zeigt. Die wässerige Lösung dieser Rückstände ist carminrot. Die Farbe geht nach Zusatz von Ammoniak in Purpurrot, nach Zusatz von KOH in Blau über und schlägt nach Hinzufügen von wenigem $CuSO_4$ in Gelb um. Der Prozeß zeigt also die Folge der typischen äußeren Erscheinungsformen der Murexidprobe.

Die Murexidbildung aus den Barbitursäurederivaten ist deshalb für die Veronaltoxikologie von Bedeutung, weil die Art ihrer Herbeiführung für diese Körper spezifischen Charakter trägt. Gerade die klassische Murexidprobe, welche Chlor oder Salpetersäure verwendet, führt hier nicht zum Ziele, während sich andererseits alle sonst in der Physiologie oder Toxikologie vorkommenden murexidfähigen Stoffe, also vor allem die Purine, gegenüber den hier angegebenen Reaktionsmitteln völlig passiv verhalten. Die Oxydation mit H_2O_2, welches NH_4Cl enthält, gestattet, aus der Menge der murexidfähigen Substanzen eine bestimmte Gruppe von Körpern herauszuschälen, von denen innerhalb der Medizin oder Pharmakologie nur die verschiedenen Barbitursäurederivate Interesse haben.

Damit ist jedoch die Leistungsfähigkeit dieser Reaktion nicht erschöpft. *Vielmehr gelingt es mit ihr, auch die einzelnen Derivate Veronal, Medinal, Proponal, Luminal voneinander zu unterscheiden.* Veronal und Proponal geben die Reaktion mit allen genannten Chloriden. Man unterscheidet sie durch die Beobachtung, daß der Reaktionsablauf unter längerem Erhitzen des mit NaCl verarbeiteten Proponalrückstandes auf 100° (Wassertrockenschrank) bedeutend träger ist als beim Veronal. Nach einer derartigen einstündigen Erhitzung ist die Verfärbung des Proponalrückstandes nur schwach ausgeprägt und tritt sofort mit großer Intensität hervor, sobald man zu höheren Temperaturen steigt (vorsichtiges Erhitzen über Asbest), was beim Veronal nur in geringem Maße der Fall ist; vielmehr genügt bei diesem Körper die einstündige Einwirkung von 100° fast vollständig, um den Höhepunkt der Reaktion herbeizuführen.

Von diesen beiden Derivaten sind *Medinal* und *Luminal in einfacher Weise zu unterscheiden. Medinal* gibt eine Murexidbildung nur bei Gegenwart von Barium- oder Ammoniumchlorid; Verwendung von Natrium-, Kalium- oder Lithiumchlorid führt zu vollständigen Fehl-



schlägen, während die Reaktion mit Strontiumchlorid unbestimmt bis schwach positiv ausfällt.

Luminal führt mit allen genannten Chloriden — Bariumchlorid ausgenommen — zu einer positiven Reaktion, gibt jedoch dem siedenden Reaktionsgemisch von vornherein eine rötliche Färbung, welche bei Gegenwart von NaCl sehr früh und kräftig auftritt. Die siedenden Reaktionsgemische der übrigen Derivate bleiben immer völlig farblos. Beim Luminal verschwindet im weiteren Verlaufe des Prozesses dieser rötliche Farbton unter der Einwirkung des konzentrierter werdenden Wasserstoffsuperoxyds bzw. des sich bildenden Ozons vollständig, so daß ein schneeweißer Rückstand bleibt, welcher erst bei weiterem Erhitzen auf 100° die typische Murexidbildung zeigt[1]).

Während reines H_2O_2 eine völlige Zertrümmerung des Veronals bewirkt, ändert sich das Bild sofort beim Hinzufügen irgendeines der angegebenen Chloride zum Reaktionsgemisch. Zur Klarstellung der hierbei auftretenden Vorgänge wurde eine ganze Reihe von Versuchen angestellt.

Barbitursäure gibt bei vorsichtigem Oxydieren mit Wasserstoffsuperoxyd unter gleichzeitiger Anwendung von NaCl eine Murexidreaktion, verfällt jedoch trotz der Gegenwart des Kochsalzes auffallend leicht der Zerstörung durch das Oxydationsmittel.

Eine Ergründung dessen, was beim Ablauf der Reaktion chemisch vor sich geht, hat trotz eingehender Versuche zu keiner restlosen Klärung geführt. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen seien hier als ein Beitrag zur Kenntnis der Barbitursäurederivate mitgeteilt.

Bei einem von mir in diesem Sinne bis zur Erschöpfung durchgeführten Versuche wurden aus 0,5 g Barbitursäure 0,223 g CO_2 abgespalten. Das vor dem Auffangen der Kohlensäure gewonnene Destillat zeigte alkalische Reaktion, gab einen positiven Neßler, Hinzufügen von KON machte Ammoniak frei, während Millon und Reduktionsproben negativ ausfielen. Der Rückstand war ebenfalls alkalisch und gab mit *Millons* Reagens eine weißliche Fällung[2]).

Derselbe Versuch wurde mit 5,5-Diäthylbarbitursäure unter den gleichen Anordnungen wiederholt: das Reaktionsgemisch — 0,5 g Veronal + 3 proz. Perhydrol + 0,5 g NaCl — befand sich in einem Rundkolben mit langem Halse, der auf der einen Seite eine Vorlage mit Natronkalk trug und auf der anderen mit einem eisgekühlten Erlenmeyer verbunden war. Von letzterem führte eine Verbindung zu einer fünfstufigen Vorlage mit Barytlauge bekannten Gehaltes. Durch das ganze System wurde von der letzten Vorlage aus ein gelinder Luftstrom hindurchgesaugt.

Der Versuch zeigte, daß noch nach 3stündigem mäßigen Sieden Kohlensäure abgeschieden wurde, daß also der Reaktionsablauf beim Veronal viel langsamer ist als bei der Barbitursäure, mithin die völlige

[1]) Gewöhnliches 2,14 proz. H_2O_2 konnte durch grobes Einkochen in der Porzellanschale ohne Vakuum wesentlich konzentriert werden. Ob an dem analytischen Befunde — 17% — noch Nebenursachen mitspielen, steht dahin.

[2]) Unzersetzte Barbitursäure gibt mit *Millons* Reagens eine grauschwarze Fällung.



Oxydation des Veronals viel schwieriger zu bewerkstelligen ist. Das Ende der Reaktion gab sich dadurch zu erkennen, daß die CO_2-Abspaltung aufhörte und das Reaktionsgemisch nicht mehr schäumend, sondern grobblasig siedete, trotzdem es sicher noch überschüssiges Perhydrol enthielt.

Der Rückstand war körnig, weiß, zeigte neutrale Reaktion und gab mit *Millons* Reagens eine weiße Fällung; Biuret negativ.

Das Destillat war sauer, enthielt nach Abbruch des Versuches Formaldehyd, Acetaldehyd, Ameisensäure und Essigsäure, zeigte einen positiven Neßler; auf Zusatz von KOH Freiwerden von Ammoniak. Mit *Millons* Reagens kein Niederschlag. Silber fällt aus der alkalisch gemachten Lösung aus.

Die aus 0,5 g Veronal abgespaltene Kohlensäuremenge wurde nach *Pettenkofer* bestimmt und betrug 0,5236 g, was einem Gehalt von 0,1428 g Kohlenstoff entspricht. 0,5 g Veronal enthalten 0,26 g Kohlenstoff, wovon die Hälfte — 0,13 g — auf die Äthylgruppen entfallen. Der Versuch hat also gelehrt, daß die Oxydation — bis zu einem sichtbaren Ende durchgeführt — über die Abspaltung der Äthylgruppen zur Zertrümmerung des Alloxankernes fortschreitet. Hiermit in Übereinstimmung zeigte der Rückstand auch keine Murexidfähigkeit mehr. Das im Destillat beider Versuche vorhandene Ammoniak beweist, daß auch der im Alloxankern vorhandene Harnstoff nicht von einer Zerlegung — vielleicht durch intermediäre Produkte — verschont blieb.

Der Versuch zeigt gleichzeitig die *Grenzen der Verwendungsmöglichkeit dieser Reaktion.* Da es bisher noch nicht gelungen ist, während des Reaktionsablaufes den günstigen Augenblick höchster Murexidfähigkeit zu bestimmen, kann sie für eine Auswertung im Sinne der colorimetrischen Bestimmung des Veronals einstweilen noch nicht geeignet sein, wird zu dieser aber mit hoher Wahrscheinlichkeit hingeführt werden können. Nichtsdestoweniger bleibt die Murexidbildung aus 5,5-Diäthylbarbitursäurederivaten die einfache, empfindliche und vor allem spezifische Reaktion für den Nachweis der Medikamente aus dieser Gruppe. Die Totaloxydation unter Ausschaltung jeglicher Murexidbildung gelingt nur unter den bestimmten angegebenen Verhältnissen. In der rohen Anordnung der weiter unten ausgeführten Methode ist es ausgeschlossen und durch Massenuntersuchungen bewiesen, daß die geringste Spur von Veronal der Erkennung durch Murexidbildung entgeht. 1 mg Substanz kann unter allen Umständen mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Die *Ursache für die wesentliche Wirkung der Chloride während des Oxydationsprozesses* konnte *nicht* klargestellt werden. Wahrscheinlich ist uns, daß sie den Vorgang der unmittelbar zerlegenden Oxydation des Alloxankernes, wie sie bei Verwendung reinen Perhydrols erfolgt, durch intermediäre Stufen in andere Bahnen lenken und den Sauerstoff in erster Linie an der 5-Stelle angreifen lassen, wo später die Bindung zu einem Murexid zu erfolgen hat. Einblick in diese intermediären Vorgänge konnte nicht gewonnen werden.

Andererseits wurde versucht, das murexidfähige Endprodukt mit einem der vielen in der Literatur angegebenen Alloxanderivate zu identifizieren. Es gelang nicht; Verfärbungs- und Zersetzungstemperatur (in einem Versuch zwischen 120° und 130° liegend) und sonstige Eigenschaften ließen sich mit keinem der hierher gehörigen bekannten Körper vergleichen.

Der Rückstand enthält neben überschüssigem NaCl noch H_2O_2, welches bei längerem Erhitzen auf 70° im Vakuum unter gleichzeitig beginnender Rotfärbung des Reaktionsproduktes austritt. Die Gegenwart des H_2O_2 hat auf die Rotfärbung entscheidenden Einfluß. Erfolgt die Erhitzung im aufrecht stehenden Reagensglas ohne Vakuum im Glycerinbad, so kann man die beginnende Verfärbung zuerst an den zu oberst liegenden Teilen des Substanzgemisches beobachten. Von dort dringt sie allmählich in die Tiefe und verschwindet wieder in den oberen Partien, wenn dieselben kondensiertes, an der Wand des Glases niedertropfendes H_2O_2 auffangen. Das von H_2O_2 befreite Produkt zeigt neutrale Reaktion und reduziert nicht mehr.

Methodisches.

Die aus den genannten Versuchen gesammelten Erfahrungen begründen die Hervorhebung folgender Methoden zum Nachweis des Veronals und seiner Verwandten.

Nachweis der Barbitursäurederivate im Harn. 100 ccm des verdächtigen Harns werden mit Essigsäure angesäuert, mit warmem Äthylacetat, im Notfall mit Äther einmal kräftig ausgeschüttelt. Nach genügendem Abstehen wird der unten befindliche Harn bis zur Emulsion abgelassen und die letztere nach Zusatz von etwas abs. Alkohol unter vorsichtigem Umschwenken beseitigt. Man wartet bis zur Verdunstung des Extraktionsmittels. Der Rückstand wird mit etwa 30 ccm des gebräuchlichen H_2O_2, dem man eine Spatelspitze Ammoniumchlorid hinzugefügt hat, in einer Porzellanschale eingekocht und zum Schluß in einiger Entfernung über dem Drahtnetz vorsichtig weitererhitzt. Enthielt der Harn Barbitursäurederivate, so zeigt der Rückstand intensive gelbrote Verfärbung und alle Charakteristica der Murexidprobe.

Soll weiterhin festgestellt werden, um welchen Körper der Veronalgruppe es sich im vorliegenden Falle handelt, so hat eine Dreiteilung des Extraktes zu erfolgen, deren Rückstände mit NH_4Cl, NaCl und $BaCl_2$ verarbeitet werden. Zur Beurteilung des Reaktionsergebnisses seien die für die einzelnen Hauptvertreter der Gruppe zutreffenden Merkmale nochmals angeführt:

1. *Veronal.* Die Murexidreaktion tritt bei Gegenwart von NH_4Cl wie von NaCl auf.

2. *Proponal.* Die Reaktion verhält sich wie beim Veronal, läuft jedoch bei 100° träger ab und kommt erst bei Anwendung höherer Temperaturen voll zur Entfaltung.

3. *Medinal.* Die Reaktion ist mit NH_4Cl positiv, mit NaCl negativ.

4. *Luminal.* Die Reaktion nimmt bei Verwendung von $BaCl_2$ einen negativen Verlauf. Das siedende NH_4Cl enthaltende Reaktionsgemisch



ist von Anfang an rötlich gefärbt und wird erst gegen Ende des Eindampfens wieder wasserklar. Der Rückstand zeigt Murexidfähigkeit.

Zusammenfassend sei nochmals gesagt, daß diese Reaktion auf Veronal und ähnliche Medikamente keiner Isolierung der Körper in Substanz bedarf, daß es vielmehr darauf ankommt, durch eine grobe Ausschüttelung des Harnes, wie sie ohne Vorbehandlung desselben und unter Verwendung von Alkohol zur Emulsionsbeseitigung zulässig ist, ein mit Veronal angereichertes Substanzgemisch zu erhalten. Ob es sonstige Beimengungen enthält und welcher Art diese sind, ist Nebensache. Dieses Ziel läßt sich im Gegensatz zu der äußerst umständlichen präparativen Aufarbeitung in kurzer Zeit mühelos erreichen. Gerade die auf diese Weise mitausgeätherten Beimengungen, welche bei Verfolgung der Isolierungsmethoden den Brennpunkt aller Sorgen bilden, hören bei dieser Farbreaktion auf, die Rolle störender Interferenten zu spielen. Die Murexidbildung ist so eklatant, daß sie selbst bei Verarbeitung eines Harnes ungünstigster Beschaffenheit kleinste Mengen von Veronal erkennen läßt und durch so gut wie nichts zu verschleiern oder zu verdecken ist. Mengen, die für eine Ermittelung durch physikalische Kriterien wegen ihrer Kleinheit lange nicht mehr in Frage kommen, können durch diese Reaktion in kurzer Zeit sicher nachgewiesen werden.

Während *Autenrieth* für die Durchführung eines qualitativen Nachweises nach seiner Methode ca. 3 Stunden angibt, beschränkt sich diese Zeit bei Anwendung des hier beschriebenen Verfahrens auf etwa $^1/_2$ Stde.

Die einmalige Gabe einer Dosis von 0,5 g Veronal wurde von uns noch nach 40 Stunden nachgewiesen, nachdem inzwischen rund 2000 ccm Harn gelassen und für die Untersuchung nicht verwertet waren.

Wenn somit die Empfindlichkeit dieser Reaktion fast unbegrenzt ist, so läßt sie sich andererseits vorläufig leider nicht für eine exakte colorimetrische Bestimmung des Veronals — wohl aber für relative Schätzungen — verwenden, da in ihrem Ablaufe irgendwo ein Optimum für die Murexidbildung sich einstellt, welches ziemlich schwer zu erkennen ist. Versuche nach dieser Richtung führten bis jetzt nur zu genäherten Resultaten. *Die Fehler schwankten unter ähnlichen Arbeitsbedingungen zwischen 0 und 50%.*

Die exakte Bestimmung des Veronals im Harn hat für Praxis und Klinik keine wesentliche Bedeutung: 1. weil bei verschiedenen Individuen die Wiederausscheidung der gegebenen Dosis schwankt, 2. weil es der Klinik bei frischen Vergiftungsfällen genügt zu wissen, ob die gefundene Veronalmenge für das Krankheitsbild verantwortlich zu machen ist, oder ob es sich um einen Nebenbefund handelt, der aus der zufälligen Gabe einer therapeutischen Dosis herzuleiten ist. Diese Entscheidung wird sich jedoch fast immer schon durch die bloße An-



schauung des Ätherrückstandes und durch den mehr oder minder intensiven Ausfall der Murexidprobe treffen lassen.

Daß Fälle zur Beobachtung kommen, wie *Panzer* sie beschrieben hat, in denen die gefundene Veronalmenge nicht mehr in einem Verhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes steht, weil bereits der größte Teil des Giftes unbeobachtet ausgeschieden wurde, ist richtig. In diesen immerhin seltenen Fällen, oder wenn als Untersuchungsmaterial nichts als das Produkt einer Magenspülung vorliegt, das etliche Stunden nach Einnahme des Giftes gewonnen wurde, ist die Erkennung dieser geringen Veronalmengen nach dieser Methode immer leicht, nach anderen Methoden oft sehr schwierig. Die Frage, ob in einem solchen Fall das so ermittelte Veronal tatsächlich als wirksames Gift verantwortlich zu machen ist, läßt sich jedoch für einen gewissenhaften Toxikologen nur durch einen eingehenden Analysengang per exclusionem beantworten.

Interesse an exakter Bestimmung ausgeschiedener Veronalmengen besteht nur für forensische und wissenschaftliche Zwecke. Wer in diesem Sinne zu arbeiten hat, wird auf eine der Isolierungsmethoden zurückgreifen müssen. Die modifizierte Murexidprobe wird ihm nur den mühevollen Nachweis, wie er durch den bisherigen Stand der Dinge bedingt war, ersparen können. Vor allem aber wird die Empfindlichkeit (und Sicherheit) der Probe noch weite Abschnitte der Ausscheidungskurven decken, womit m. E. manches Neue in dieser Frage aufzuklären ist.

Ob es gelingen wird, durch weitere Versuche den Weg der colorimetrischen Veronalbestimmung unter Zugrundelegung seiner Murexidbildung endgültig gangbar zu machen, kann z. Z. nicht sicher entschieden werden. Es sind Versuche im Gange, die dahin zielen, festzustellen, ob dieses Optimum oder ein zu der Menge des verwendeten Veronals relativer Grad der Murexidfähigkeit zeitlich mit irgendeinem charakteristischen Punkte des Reaktionsablaufes zusammenfällt.

Vielleicht bietet sich später Gelegenheit, auf dieses Thema zurückzukommen.

Dem ehemaligen Abteilungsvorsteher der chem. Abt. des allgem. Krankenhauses Hamburg-Barmbeck, Herrn Dr. *J. Feigl,* bin ich zu Dank verpflichtet für das Interesse und für die Förderung, die er der Durchführung dieser Untersuchungen angedeihen ließ.

Ebenso danke ich Frl. *Lilli Kayser*, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit wertvolle Dienste leistete.

Wirkung des Atropins auf Puls und Blutdruck.

Von

Dr. med. **O. Platz,**
Assistenzarzt.

(Aus der Medizinischen Klinik des Sudenburger Krankenhauses in Magdeburg [Direktor: Prof. Dr. *E. Schreiber*].)

(Eingegangen am 11. Februar 1921.)

Gelegentlich unserer Versuche über Vagotonie und Sympathicotonie im Sinne von *Eppinger* nnd *Hess* sowie über den Einfluß des Atropins auf das Elektrokardiogramm (*Harnisch*) beobachten wir nach den Atropininjektionen häufig statt der zu erwartenden Beschleunigung des Pulses eine Verlangsamung. Bei der Durchsicht der Literatur stellte sich heraus, daß zahlreiche Autoren, auf deren Versuche ich später noch zurückkommen werde, ebenfalls zuweilen an Stelle einer Pulsbeschleunigung eine Pulsverlangsamung beobachteten. Es lag nun die Vermutung nahe, daß die verschiedene Wirkung des Atropins von der Dosierung und Anwendungsweise der Droge abhängig sein könnte. Deshalb unternahm ich systematische Versuche mit verschiedener Dosierung und subcutaner, intramuskulärer und intravenöser Einverleibung. Ich richtete bei den subcutanen und intramuskulären Atropininjektionen mein Hauptaugenmerk auf den Puls. Die Ergebnisse der intramuskulären Atropineinspritzungen anzuführen, unterlasse ich, da zwischen der Wirkung der intramuskulären und subcutanen Atropininjektion von mir kein Unterschied beobachtet wurde. Bei den intravenösen Injektionen kontrollierte ich außer dem Puls auch noch den Blutdruck. Die intravenösen Einspritzungen wurden hauptsächlich deswegen vorgenommen, um evtl. Schwankungen der Resorption, wie sie bei den subcutanen vorkommen können, auszuschalten.

Subcutan wie intravenös wurden von mir Mengen von 0,05 mg bis 1,0 mg injiziert. Zu irgendwelchen schweren Erscheinungen kam es selbst bei der intravenösen Einverleibung von 1,0 mg Atropin nicht. Nebenerscheinungen wie Trockenheit im Munde, Kopfschmerzen usw. wurden von mir nur ganz selten beobachtet. Bei der Bestimmung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks achtete ich strengstens auf evtl. psychische Beeinflussungen; Blutdruckbestimmungen und Pulszählungen wurden von mir, wie das von mehreren Autoren als wichtig hervorgehoben ist, mehrfach wiederholt.



Von den 54 von mir angestellten Versuchen — 24 mit subcutaner und 30 mit intravenöser Injektion — lasse ich nun eine Anzahl folgen und zwar zunächst die mit subcutaner und darauf die mit intravenöser.

Subcutane Atropininjektionen.

Fall 1. Frieda H., 17 Jahre alt, Mitralinsuffizienz.

Atropin: 0,05 mg subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	98
5 Min. nach „	78
10 „ „ „	70
15 „ „ „	72
20 „ „ „	72
35 „ „ „	64
55 „ „ „	82
75 „ „ „	68
85 „ „ „	85

Fall 3. Herr H., 17 Jahre alt, Neurasthenie.

0,1 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	89
10 Min. nach „	77
30 „ „ „	70
45 „ „ „	76
60 „ „ „	73

Fall 4. Frau L., 50 Jahre alt, Tabes dorsalis.

0,2 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	90
5 Min. nach „	84
10 „ „ „	76
20 „ „ „	78
30 „ „ „	78
45 „ „ „	78

Fall 5. Herr B., 19 Jahre alt, Lues.

0,3 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	70
5 Min. nach „	61
20 „ „ „	52
35 „ „ „	59
45 „ „ „	63

Fall 7. Frau B., Tabes dorsalis.

0,5 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	108
5 Min. nach „	92
20 „ „ „	98
35 „ „ „	108
45 „ „ „	108
55 „ „ „	104

Fall 9. Frau L., 50 Jahre, Tabes dorsalis. (Dieselbe Pat. wie Fall 4.)

0,75 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	82
5 Min. nach „	74
10 „ „ „	70
20 „ „ „	84
30 „ „ „	90
45 „ „ „	100

Fall 11. Charlotte S., gesund.

1,0 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	102
5 Min. nach ,	65
10 „ „ „	55
25 „ „ „	87
35 „ „ „	110
60 „ „ „	98
70 „ „ „	87

Pat. klagte über Trockenheit im Munde.

Fall 18. Erich Z., 28 Jahre alt, Bradykardie.

1,0 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	53
15 Min. nach „	44
35 „ „ „	49
45 „ „ „	48
60 „ „ „	64

Intravenöse Atropininjektionen.

Fall 24. Margarete Sch., 26 Jahre alt, Neurosis ventriculi. (Dieselbe Pat. wie Fall 2.)

0,05 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	62	100
2 Min. nach ,,	52	90
5 ,, ,, ,,	51	95
7 ,, ,, ,,	51	90
10 ,, ,, ,,	50	85
15 ,, ,, ,,	50	90
20 ,, ,, ,,	54	95
30 ,, ,, ,,	51	95
45 ,, ,, ,,	51	100

Fall 25. Frau Sch., 55 Jahre alt, Neurasthenie.

0,1 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	80	150
2 Min. nach ,,	74	135
5 ,, ,, ,,	73	140
7 ,, ,, ,,	66	120
10 ,, ,, ,,	62	120
15 ,, ,, ,,	62	120
40 ,, ,, ,,	72	135

Fall 28. Frau L., 50 Jahre alt, Tabes dorsalis. (Dieselbe Pat. wie Fall 4.)

0,2 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	90	140
3 Min. nach ,,	83	125
5 ,, ,, ,,	90	140
10 ,, ,, ,,	87	135
25 ,, ,, ,,	80	130
45 ,, ,, ,,	84	140

Fall 29. Frau P., 53 Jahre alt, Bronchitis.

0,3 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injekt.	102	135
5 Min. nach ,,	95	130
10 ,, ,, ,,	100	130
15 ,, ,, ,,	100	130
20 ,, ,, ,,	95	130
30 ,, ,, ,,	97	130

Fall 30. Frau S., 46 Jahre alt, Bronchitis, Neurasthenie.

0,4 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	84	115
5 Min. nach ,,	80	100
10 ,, ,, ,,	78	105
20 ,, ,, ,,	81	95
40 ,, ,,	81	105

Fall 31. Ida K., 24 Jahre alt, Puerperalbeschwerden.

0,5 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	82	105
3 Min. nach ,,	86	103
5 ,, ,, ,,	96	100
10 ,, ,, ,,	92	100
15 ,, ,, ,,	88	100
20 ,, ,, ,,	86	100

Fall 33. Eleonore T., 27 Jahre alt, Hysterie.

0,6 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injektion	120	140
5 Min. nach ,,	128	135
10 ,, ,, ,,	125	135
15 ,, ,, ,,	123	110
20 ,, ,, ,,	123	110
30 ,, ,, ,,	123	110

Fall 35. Frau H., Dementia praecox.

0,75 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdr. R.-R.
vor Injekt.	72	110
5 Min. nach ,,	112	100
10 ,, ,, ,,	111	100
15 ,, ,, ,,	114	100
20 ,, ,, ,,	114	100
30 ,, ,, ,,	102	95
40 ,, ,, ,,	95	95

Fall 36. Charlotte S., gesund, 15 Jahre alt. (Dieselbe Person wie in Fall 11.)
1,0 mg Atropin intravenös.

Zeit	Puls	Blutdruck R.-R.
vor Injektion	88	120
5 Min. nach „	100	107
10 „ „ „	96	95
15 „ „ „	104	100
20 „ „ „	102	110
40 „ „ „	98	110
50 „ „ „	93	110

Fall 38. Frl. Hedwig Fl., Arbeiterin, 23 Jahre alt.

Dieser Fall bedarf einer besonderen Besprechung, daher kurzer Auszug aus der Krankengeschichte. Als 12jähriges Kind Polyarthritis, desgleichen 1916, März 1920 wieder rheumatische Beschwerden. Leichte Cyanose. Lungen ohne Befund, Herz nach beiden Seiten verbreitert. Lautes systolisches und diastolisches Geräusch. Puls mäßig gefüllt, die einzelnen Schläge verschieden kräftig, starke Arrhythmie. Diagnose: Rekurrierende Endokarditis nach Polyarthritis.

1,0 mg Atropin subcutan.

Zeit	Puls
vor Injektion	100
5 Min. nach „	82
10 „ „ „	74
20 „ „ „	128
25 „ „ „	146
35 „ „ „	168
45 „ „ „	180
70 „ „ „	156

Wir wenden uns zunächst der Besprechung der Ergebnisse der *subcutanen* Einverleibung des Atropins zu:

Bei den von mir untersuchten 24 Fällen trat mit Ausnahme von 2 Fällen zunächst eine Pulsverlangsamung auf, welche bei den geringen Dosen von 0,05—0,5 mg während der ganzen Dauer der Atropinwirkung bestehen bleibt, während sie bei den höheren Dosen von 0,5 bis 1,0 mg nach einiger Zeit in eine Pulsfrequenzerhöhung umschlägt. Die Menge von 0,5 Atropin subcutan ist die Grenze zwischen der nur pulsverlangsamend wirkenden Atropindosis einerseits und der zuerst pulsverlangsamend und anschließend pulsbeschleunigend wirkenden Dosis andrerseits. Während ein Patient eine bleibende Abnahme der Pulsfrequenz nach subcutaner Injektion von 0,5 mg Atropin zeigte, sehen wir, bei Fall 7, dem die gleiche Menge Atropin einverleibt wurde, nach anfänglicher Pulsverlangssamung bereits nach 35 Min. eine Beschleunigung auf 108 Pulsschläge, wie vor der Injektion. Bei allen höheren subcutanen Atropingaben folgte auf die Pulsverlangsamung eine Beschleunigung. Bei den kleineren Atropindosen von 0,05—0,5 mg, bei denen nur Pulsverlangsamung beobachtet wurde, trat die niedrigste



Pulszahl in 3 Fällen in der 20. Minute auf und in 3 Fällen zwischen der 30. und 40. Minute nach der Injektion. Bei den Gaben von mehr als 0,5 mg Atropin mit Pulsverlangsamung und -beschleunigung wurde die niedrigste Pulszahl meist zwischen der 5. und 15. Minute nach der Injektion erreicht. Es folgt daraus, daß, je größer die subcutane Atropindosis ist, desto schneller die niedrigste Pulszahl erreicht wurde. Bei den Dosen über 0,5 mg wurde die höchste Pulszahl nach der anfänglichen Pulsverlangsamung zwischen der 25. und 40. Minute nach der Injektion erreicht. Die Pulsfrequenzverminderung schwankte zwischen 8 und 20 Schlägen pro Minute und überstieg nur in einem Falle die Zahl 20. Bei den Atropindosen, die oberhalb der Grenze von 0,5 mg lagen, schwankten die Differenzen zwischen geringster und höchster Pulszahl zwischen 16 und 55 Schlägen pro Minute. Die oben angegebenen zwei Ausnahmen lassen sich wohl zwanglos durch schnellere Resorption (z. B. durch Eröffnung kleiner Hautvenen bei Einstich) erklären.

Ebenso wie wir bei der subcutanen Injektion von Atropin die Grenze zwischen der nur pulsverlangsamend wirkenden Dosis der Droge einerseits und der erst verlangsamend und anschließend beschleunigend wirkenden Dosis andrerseits auf 0,5 mg festsetzen konnten, können wir dies auch für die Wirkung des Atropins bei der *intravenösen* Injektion. Bis zu Mengen von einschließlich 0,4 mg Atropin intravenös fanden wir nur Pulsverlangsamung. Mengen von 0,5 mg und höher riefen nur Pulsbeschleunigung ohne vorhergehende Pulsverlangsamung hervor. Bei der intravenösen Injektion von 0,05—0,4 mg Atropin trat die geringste Pulszahl pro Minute zwischen der 10. und 25. Minute nach der Injektion auf. Die Pulsfrequenz sank um 6—21 Schläge. Bei Dosen von 0,5—1,0 mg Atropin intravenös trat eine Beschleunigung des Pulses um 8—46 Schläge pro Minute zwischen der 5. und 15. Minute nach der Injektion auf. Sowohl die pulsverlangsamende Wirkung des Atropins bei den niedrigsten Dosen, als auch die pulsbeschleunigende bei den höheren konnte fast unmittelbar nach der intravenösen Injektion unzweideutig festgestellt werden.

Was den bei der intravenösen Injektion beobachteten *Blutdruck* anlangt, so erfuhr derselbe sowohl bei den niedrigsten wie den hohen Atropindosen eine Senkung, welche keinen Parallelismus mit der Veränderung der Pulsfrequenz zeigt. Nur in 2 Fällen wurde eine Blutdrucksteigerung beobachtet, und zwar im ersten innerhalb 10 Min. um 15 mm Hg, im zweiten innerhalb 5 Min. um 10 mm Hg. Eine Erklärung für die Abweichung dieser beiden Fälle von der sonst beobachteten Blutdrucksenkung habe ich nicht. Psychische Momente dürften kaum in Frage kommen. Der Blutdruck sank nach den verschiedenen Atropininjektionen zwischen der 3. und 20. Minute nach

der Injektion um 5—30 mm Hg, um allmählich wieder zur Norm zurückzukehren.

Über exakte Pulszählungen und Blutdrucksmessungen am Menschen nach intravenöser Injektion von Atropin konnte ich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nichts finden, wohl aber über das Verhalten des Pulses nach subcutanen. In einer Arbeit *Dehios* finden sich 2 Fälle, in welchen wenige Minuten nach Atropininjektion eine in Tachykardie übergehende Pulsverlangsamung auftritt, ohne daß der Autor auf diese Pulsverlangsamung hinweist. *Kraus* beobachtete nach Atropin eine initiale Bradykardie. *Eppinger* und *Hess* haben bei manchen Individuen nach Dosen von $^3/_4$—1 mg Pulsverlangsamung an Stelle von Beschleunigung gefunden; *Sperk* und *Hecht* sahen bei einem Kinde, das eben Masern überstanden hatte, bei Dosen von $^1/_{10}$ bis $^2/_{10}$ mg Atropin Pulsverlangsamung, während $^5/_{10}$ mg typische Pulsbeschleunigung hervorrief. *Bauer* beobachtete in einigen Fällen nach Einspritzung von 0,5 mg sehr deutliche Pulsverlangsamung um 8—20 Schläge, welche 5—14 Min. später auftrat. Nach höheren Dosen als $^1/_2$ mg vermißte er diese „paradoxe" Atropinwirkung. *Kaufmann* und *Donath* sahen bei ihren Fällen stets eine initiale Pulsverlangsamung, die sie als „inverse" Atropinwirkung bezeichneten, und eine darauf folgende Pulsfrequenzsteigerung. Diese Autoren haben bei ihren Versuchen Dosen von 0,5—1,0 mg Atropin injiziert. Für diese Dosen entsprechen ihre Ergebnisse durchaus den meinen und stehen ebenso wie meine im Widerspruch mit *Eppinger* und *Hess*, die nur „bei manchen Individuen bei diesen Dosen eine Pulsverlangsamung an Stelle einer Pulsbeschleunigung gefunden haben". Denn *Kaufmann* und *Donath* wie auch ich haben bei den fraglichen Dosen bei allen Individuen eine Pulsverlangsamung gefunden, jedoch nicht eine Pulsverlangsamung, die an Stelle einer Pulsbeschleunigung trat, sondern eine Pulsverlangsamung, die stets einer Pulsbeschleunigung voranging. *Bauers* Befunde bei einer Dosis von 0,5 mg entsprechen den meinen. Ich bezeichnete ja wegen der verschiedenen Wirkung, die 0,5 mg Atropin subcutan haben kann, die Dosis als „Grenzdosis", zumal alles, was unterhalb dieser liegt, den Puls verlangsamt, was oberhalb derselben liegt, ihn beschleunigt. Ebenso entsprechen meine Befunde denen von *Sperk* und *Hecht*, was Dosen von $^1/_{10}$ und $^2/_{10}$ mg anbelangt. Jedoch auch diese Autoren schienen die initiale Bradykardie nicht berücksichtigt zu haben, die bei Dosen von mehr als $^5/_{10}$ mg Atropin aufzutreten pflegt. Desgleichen sah *Harris* nach kleineren Dosen als 1 mg Pulsverlangsamung, nach größeren Dosen Pulsbeschleunigung, und *Herxheimer* endlich beobachtete bei seinen Sportsleuten sofort nach der Injektion eine Pulsverlangsamung, der dann Pulszunahme folgte.



Wie sollen wir uns aber die *Bradykardie* erklären? *Bauer* bezeichnet die Bradykardie als „paradoxe“ und *Kaufmann* und *Donath* als „inverse“ Atropinwirkung. Beide Ausdrucksweisen schließen den Begriff des „Abnormen“ in sich. Und doch ist, wie meine Atropinversuche zeigen, die Bradykardie nichts Ausnahmsweises oder Abnormes, sondern etwas Konstantes, Physiologisches bei der subcutanen und auch bei den Dosen der intravenösen Atropininjektion, die unter 0,5 mg liegen. Ich habe kaum einen Fall gesehen, bei dem ich eine Bradykardie vermißte, mit Ausnahme von Fällen, denen mehr als 0,5 mg Atropin *intravenös* injiziert war. Es gehört demnach die Bradykardie zur Wirkung des Atropins. Unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung der intravenösen Atropininjektionen komme ich zu dem Schlusse, daß *kleine Dosen erregend auf den Vagus und so pulsverlangsamend, große Dosen lähmend auf denselben und so pulsbeschleunigend wirken.*

Daß wir nun bei subcutaner Verabreichung von großen Atropindosen zuerst eine Bradykardie erhalten, erkläre ich mir mit *Kaufmann* und *Donath*, *Hecht* und *Sperk* und *Herxheimer* damit, daß während der Resorption der eingespritzten Atropinlösung erst kleinste Atropindosen zur Wirksamkeit gelangen, bis endlich die volle resorbierte Dosis ihre typische Wirkung entfaltet. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung liegt meines Erachtens einwandfrei in den Ergebnissen meiner intravenösen Atropininjektionen. Gelangt eben eine größere Dosis als 0,5 mg auf einmal in das Blut und somit schnell zum Erfolgsorgan, so tritt alsbald die volle pulsbeschleunigende Atropinwirkung ein, während Dosen unterhalb 0,5 mg Atropin im Blut auf den Vagus anregend, d. h. pulsverlangsamend einwirken. *Dehio* erklärt, die pulsverlangssamende Wirkung des Atropins „als dem Reizungsstadium des Vagus entsprechend, welches der Atropinlähmung vorauszugehen pflegt“. Von *Sperk* und *Hecht* wird die pulsverlangsamende Wirkung kleiner Atropindosen in dem von ihnen zitierten Fall in Analogie mit der Reizwirkung geringer Atropinmengen auf das Bronchoconstrictorenzentrum gebracht, welche *Januschke* als Ursache der „perversen“ Wirkung zu geringer Atropindosen bei Bronchialasthma bezeichnet hat. *Eppinger* und *Hess* dagegen führen die Bradykardie auf eine Steigerung im Vagustonus zurück. Diese Frage bedarf dringend einer eingehenden Nachuntersuchung mittels intravenöser Atropinanwendung. Die subcutane Injektion ist für diese Zwecke nicht geeignet, da Verschiedenheit der Resorption eine zu große Rolle spielt. Könnte bei einer verlangsamten Resorption nicht auch die verschieden starke Fähigkeit der Menschen, Atropin zu zerstören, eine Rolle spielen *(Fleischmann, Metzner)*. *Harnack* und *Hafemann* kommen durch ihre Versuche am isolierten Froschherzen zu dem Schluß, daß die kleinsten Dosen die Hemmungszentren des Herzens lähmen, und



größere Atropinmengen lähmend auf das Herz selbst einwirken. Vor der Lähmung sollen bisweilen Veränderungen der Herzaktion eintreten, welche auf eine erregende Wirkung schließen lassen.

Weiser nimmt neben einer Wirkung auf den Vagus auch noch eine weitere Herzwirkung des Atropins und zwar auf das Reizleitungssystem an. Es sei hier darauf hingewiesen, daß *Oetvös* bei der Atropinwirkung auf den Magen- und Darmkanal auch eine direkte Reizung der bereits in Erregung befindlichen Ganglienzellen des Pylorus annimmt.

Was die Beeinflussung des Blutdrucks durch intravenöse Atropininjektionen anbetrifft, so wird auch in der Literatur verschiedentlich die Tendenz zur Blutdrucksenkung bei Atropindarreichung kurz erwähnt. *Harris* z. B. fand nach Dosen, die unter oder über 1 mg lagen, stets Blutdrucksenkung gleich, ob die Pulsfrequenz bei den ersteren abnahm oder bei letzteren zunahm.

Die Frage der Atropindosierung hat nicht nur eine rein theoretische Bedeutung, sondern auch insofern eine praktische, als man nur kleine Dosen Atropin nehmen darf, wenn man im Sinne von *Werschinin* die diastolische Wirkung kleiner Digitalisdosen verstärken will. Nach *Harris* heben allerdings kleinere Dosen als 1 mg die Digitaliswirkung auf. Diese Frage bedarf also noch besonderer Untersuchung. Bei Herzkranken ist sicher mit den zu verabreichenden Atropingaben Vorsicht geboten. Nach den Versuchen von *Ross*, der Hunden pro Kilogramm Körpergewicht 0,1 mg Atropin injizierte, könnte man zu der Annahme neigen, daß auch der Mensch große Dosen Atropin verträgt. Gewiß kann man dem gesunden Menschen sowohl subcutan wie intravenös ohne Schaden größere Dosen injizieren. Ich selbst habe ja nie bei meinen subcutanen wie intravenösen Dosen bedenkliche Erscheinungen gesehen. Doch sowohl der Fall 38, bei dem eine enorme Pulsfrequenzsteigerung auf 180 stattfand, als auch der Fall 18 mit Bradykardie, bei dem die Pulszahl von 53 auf 49 sank, lehren, daß man bei Atropindarreichung bei Herzkranken größte Vorsicht in der Dosierung obwalten lassen muß. *Cushney* behauptet allerdings, die Wirkung des Atropins nach voraufgegangener Digitalisbehandlung sei geringer als vor derselben. Wieweit das richtig ist, bedarf noch der Nachuntersuchung, einige hier gemachte Beobachtungen sprechen nicht dafür.

Zum Schluß möchte ich noch besonders den Fall 38 hervorheben, bei dem 1 mg Atropin subcutan nach einer anfänglichen Pulsverlangsamung eine erhebliche Pulsbeschleunigung auf 180 bewirkte. Ähnliche Beobachtungen sind in letzter Zeit von *Boden* und *Galli* beschrieben worden. Auch er zeigte die charakteristischen Veränderungen der Elektrokardiogramme, die in der Dissertation von *Harnisch* beschrieben sind.



Zusammenfassung.

1. Atropin wirkt in kleinen Dosen bis zu etwa 0,5 mg sowohl bei intravenöser als bei subcutaner Injektion pulsverlangsamend.

2. Atropin wirkt in Dosen von mehr als 0,5 mg bei der intravenösen Injektion vaguslähmend und pulsbeschleunigend.

3. Atropin wirkt in Dosen von mehr als 0,5 mg bei der subcutanen Injektion zunächst pulsverlangsamend und erst anschließend pulsbeschleunigend.

4. Die bei der subcutanen Injektion von Atropindosen, die höher sind als 0,5 mg, anfänglich beobachtete Pulsverlangsamung und daran anschließend Pulsfrequenzsteigerung wird aus der allmählichen Resorption der Droge erklärt, bei der die anfängliche Verlangsamung durch die anfangs geringen resorbierten Atropinmengen und die anschließende Frequenzsteigerung durch das gesamte resorbierte Atropin bewirkt wird. Diese Anschauung findet ihre Erklärung in der verschiedenen Wirkung kleiner und großer Atropindosen bei der intravenösen Injektion.

5. Jede durch Atropin hervorgerufene Pulsverlangsamung dürfte auf eine Vaguserregung zurückzuführen sein.

6. Der Blutdruck zeigt nach intravenöser Atropindarreichung Tendenz zum Sinken.

7. Mit der Dosierung des Atropins bei Herzkranken muß dringend zur Vorsicht geraten werden.

Literaturverzeichnis.

Bauer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 39. — *Boden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 249. — *Cushney*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 717. — *Dehio*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52**, 74. — *Eppinger* und *Hess*, Zeitschr. f. klin. Med. **68**. — *Fleischmann*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 518 u. **68**, 110. — *Galli*, Kongr. Zentralbl. f. Med. **13**, 567. — *Harnack* und *Hafemann*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 145 und Meyer und Gottlieb, Dtsch. exper. Pharmakol. 4. Aufl. S. 273. — *Harnisch*, Med. Diss. Hamburg 1921. — *Harris*, Kongr. Zentralbl. f. Med. **20**, 395. — *Herxheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1515. — *Januschke*, nach Bauer. — *Kaufmann* und *Donath*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 1193. — *Kraus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 1—3 u. Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 316. — *Metzner*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 272. — *Oetvös*, Ber. üb. d. Physiol. **9**, 69. — *Ross*, Kongr. Zentralbl. f. Med. **13**, 438. — *Sperk* und *Hecht*, nach Bauer. — *Weiser*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 61. — *Werschinin*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 328 u. **63**, 386.



Versuche zur Nachahmung der Zellteilung und karyokinetischer Figuren.

Von

R. Beutner und **M. Busse** [1]).

Ausgeführt mit Hilfe eines Stipendiums aus dem van't Hoff-Fonds der Königlichen Niederländischen Akademie der Wissenschaften zu Amsterdam.)

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Februar 1922.*)

Es werden im folgenden Versuche beschrieben, die zum Zweck haben, gewisse biologische Erscheinungen nachzuahmen, insbesondere Bewegungen in kolloidalen Systemen, so wie sie bei der Zellteilung auftreten, soweit es beim heutigen Stand unseres Wissens möglich ist.

Beutner hat vor kurzem über Versuche zur künstlichen Nachahmung gewisser elektrophysiologischer Erscheinungen berichtet[2]).

Die in dieser Richtung erzielten Erfolge legten die Möglichkeit nahe, auch andere typische biologische Erscheinungen nachzuahmen. Ganz besonders erschien es der Mühe wert, morphologische Phänomene, wie z. B. die Zellteilung, einer gründlichen Aufklärung auf experimenteller Basis zuzuführen.

Schon früher ist es oft gelungen, Figuren darzustellen, welche gewissen bei der Zellteilung auftretenden Erscheinungen ganz ähnlich sehen.

Bereits im Jahre 1878 fand *Gad*[3]) bei der Emulgierung von Öltropfen in Sodalösung Bilder, die Analogie mit den niederen Organismen (Amöbe) zuließen.

Ähnliche Versuche sind von *Quincke*[4]), *Rhumbler*[5]) usw. beschrieben.

[1]) Die ersten Anregungen zu diesen Arbeiten verdankt *Busse* Herrn Prof. *Munk*, Berlin.

[2]) *Beutner*, Die Entstehung elektrischer Ströme in lebenden Geweben. Stuttgart 1920.

[3]) *Gad*, Zur Lehre von der Fettresorption. Du Bois-Reymond, Arch. f. Anat. und Physiol., Jahrg. 1878.

[4]) *Quincke*, Über periodische Ausbreitung von Flüssigkeitsoberflächen und dadurch hervorgerufene Bewegungen. Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. **34**. 1888.

[5]) *Rhumbler*, Physikalische Analyse und künstliche Nachahmung des Chemotrop. Physikal. Zeitschr. 1899.



Später hat *Bütschli*[1]) Versuche zur künstlichen Nachahmung karyokinetischer Erscheinungen beschrieben. Er brachte 15 proz. Gelatinelösung mittels Chromsäure zum Koagulieren und fand dabei, daß sich heterogene Gebilde differenzieren, die sich im Mikroskop als radiär gestaltete Figuren darstellen.

Ausführliche Versuche auf diesem Gebiete rühren von *St. Leduc*[2]) her, der durch seine Arbeiten eine synthetische Biologie zu begründen suchte. In ähnlicher Richtung bewegen sich die Arbeiten v. *Liesegang*[3]). *Leduc* geht in seinen Versuchen von der Idee aus, daß die Zellbildung auf Diffusion beruht. Er beschreibt eine große Zahl verschiedenartiger Figuren, hervorgerufen durch Ausbreitungs- oder Diffusionserscheinungen, ohne in den meisten Fällen eine detaillierte Versuchsbeschreibung zu geben. Im wesentlichen sind es zwei prinzipiell verschiedene Figuren, die er beschreibt:

1. *radiär* sich ausbreitende Gebilde,
2. konzentrische Ringe.

Unsere Versuche gingen von den zuerst genannten Versuchen *Leducs* aus, in welchen er zeigt, daß in kolloidalen Gebilden unter Mitwirkung von Diffusion strahlenartige Gebilde entstehen[4]).

Unser Bemühen ging dahin, die Ursachen dieser Erscheinung möglichst gründlich aufzuklären, um hiermit festzustellen, warum eine Mischung oder kolloidale Lösung spontan, d. h. ohne irgendwelche Eingriffe, in eine strahlenartige Zerteilung übergehen kann.

Es ist außerdem gelungen, auch eine Zerteilung in *zellartige* Gebilde hervorzurufen und damit eine höchst charakteristische Eigenschaft der lebenden Zelle zu reproduzieren. Auch diese Vorgänge gehen ohne irgendwelche äußere Einwirkung vor sich.

Wir benutzten als kolloidale Lösung zumeist käufliche chinesische Tusche, doch gelingen die Versuche auch, soweit festgestellt wurde, mit kolloidalem Silber, ferner mit Milch, mit Blut und gewissen kolloidalen Farbstoffen. Die Versuche gelingen nicht mit groben Emulsionen, wie z. B. Mastix-Emulsion, auch nicht mit echten Lösungen gefärbter Stoffe, wie z. B. Permanganat.

Das Auffallendste ist, daß die Zerteilung nur bei Gegenwart ganz bestimmter gelöster Stoffe auftritt.

---

[1]) *Bütschli*, Über die künstliche Nachahmung der karyokinetischen Figur. Verh. des naturhist.-mediz. Vereins zu Heidelberg. N. F. **5**. 1892.

[2]) *Leduc*, Theorie physico chem. de la vie. Paris 1910. La biologie synthet. Paris 1912.

[3]) *Liesegang*, Kolloidchemie des Lebens. Dresden 1909.

[4]) Die Erklärung *Leducs* auf Grund von Kraftlinien scheint uns ziemlich wesenlos.



Wir gingen von einem Versuche aus, den *St. Leduc Beutner* persönlich gezeigt hatte. Ein Tropfen chinesischer Tusche wird in eine Lösung von KNO_3 plus Serum getan. Dann beobachtet man folgendes: Der zuerst

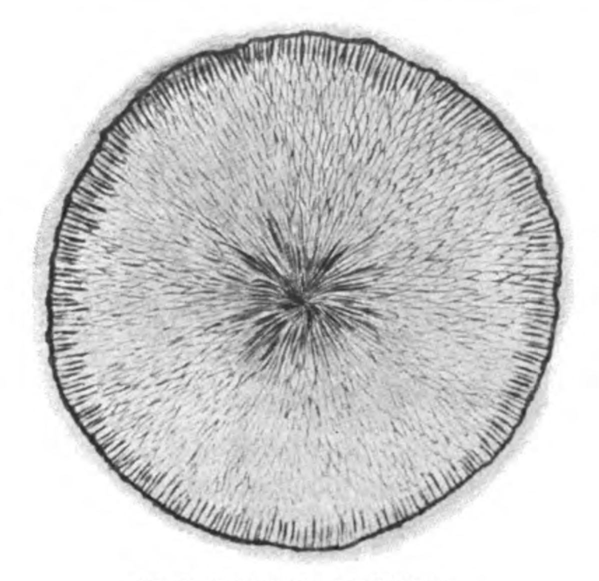


Abb. 1. Beginnende Asterbildung.



Abb. 2. Fertige Aster.

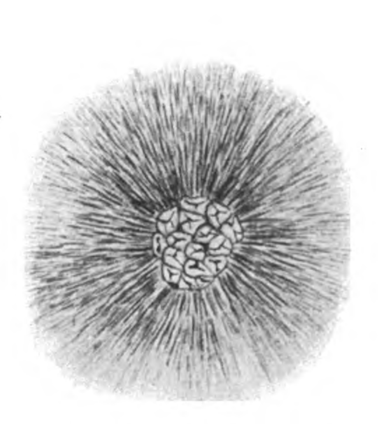


Abb. 3. Beginn des Zellgebildes.

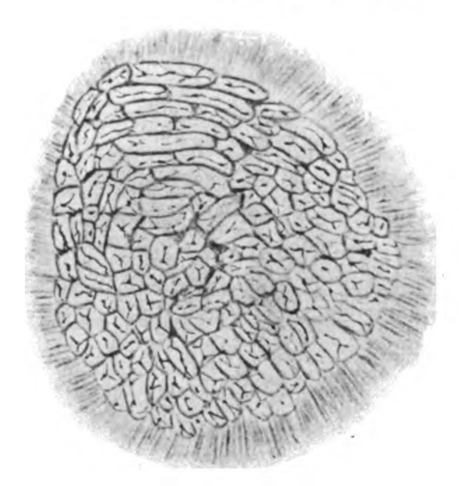


Abb. 4. Zellgewebe.

in eine dunkle Scheibe zusammengeballte Tropfen diffundiert zunächst z. T. in die Lösung, d. h. der Tuschetropfen vergrößert sich, einige Sekunden darauf tritt die eigentümliche Zerteilung ein. Es entsteht ein feines strahlenartiges Gebilde. Die Strahlen laufen in einem Mittelpunkt zusammen; so entsteht das Bild einer Aster. Die Strahlen-

bildung beginnt von der Mitte aus und an den Rändern des Tropfens. Nach einigen Minuten wird die Kontur der Strahlen undeutlich, sie ballen sich an einzelnen Stellen zusammen, so daß Hohlräume entstehen. Das Ganze hat dann das Aussehen eines Zellgewebes (siehe nebenstehende Abbildungen).

Nach einiger Zeit zerfällt auch dieses Zellgebilde, und schließlich ist die Tusche unregelmäßig geballt, und es sind keine regelmäßigen Formen mehr zu erkennen. Die ganze Erscheinung ist also vorübergehend und hat eine Lebensdauer von höchstens einigen Minuten.

Bei den Versuchen stellte sich zunächst heraus, daß das Serum dabei eine durchaus unwesentliche Rolle spielt. Die Versuche zeigten ferner, daß bei verschiedenen Verdünnungen des Kaliumnitrates verschieden starkstrahlige Asterbildungen eintraten. Wenn man mit der Verdünnung immer weitergeht, so zeigt sich, daß bis zu 0,5% die Asterbildung deutlich auftritt, bei noch stärkeren Verdünnungen aber meist nicht mehr sichtbar ist.

Es lag nahe, von den Versuchen mit Kaliumnitrat auf ein ihm chemisch nahestehendes Salz, das Natriumnitrat, überzugehen. Dabei zeigte sich, daß im Gegensatz zu dem vorigen Salz nur eine ganz geringe Asterbildung eintrat, die bei manchen Versuchen überhaupt versagte. Weitere Versuche mit Natriumsalzen ergaben dieselben Resultate.

Es wurden vergleichende Versuche angestellt mit:

1. Kalium- und Natriumnitrat,
2. Kalium- und Natriumsulfat,
3. Kalium- und Natriumphosphat,
4. Kalium- und Natriumhydroxyd,
5. Kalium- und Natriumchlorid,
6. Kalium- und Natriumrhodanid,
7. Kalium- und Natriumjodid,
8. Kalium- und Natriumcarbonat,
9. Kalium- und Natriumsilicat.

Dabei zeigte es sich, daß die beobachtete Erscheinung der nur ganz geringen oder überhaupt nicht auftretenden Asterbildung sich bei allen Natriumsalzen wiederholte.

Bei den Kaliumsalzen trat die Asterbildung stets auf, nur nicht mit Kalium*chlorid*. Es wurden daraufhin die Chloride anderer Salze herangezogen.

Calciumchlorid,
Kupferchlorid,
Eisenchlorid,
Aluminiumchlorid,
Zinkchlorid,
Lithionchlorid,
Bariumchlorid.



Es trat bei allen diesen Salzen keine Asterbidlung ein. Bei einigen Salzen, wie Barium- und Zinkchlorid, trat eine sofortige starke Gerinnung der Tusche ein.

Da die Versuche mit Kaliumnitrat, Kaliumsulfat und Kaliumphosphat bisher die deutlichsten Resultate ergeben hatten, wurden nun weitere Versuche mit anderen Nitraten, Sulfaten und Phosphaten gemacht. Bei dem Phosphat ist durch die Unlöslickeit der meisten Salze die Zahl der Versuche sehr beschränkt.

Wir fingen mit den Ammoniumsalzen an und fanden dadurch eine weitere Serie von Salzen, bei denen die Asterbildung versagte.

Versuche mit: Ammoniumsulfat,
Ammoniumnitrat,
Ammoniumbromid,
Ammoniumcarbonat,
Ammoniumoxalat

zeigten alle den gleichen negativen Erfolg.

Ferner haben wir Versuche mit Rubidium und Caesiumsalzen angestellt. Mit diesen Salzen trat die Asterbildung besonders deutlich und schnell auf; die Strahlen erschienen stärker als bei den Versuchen mit Kalisalzen. Nach der Erscheinung tritt eine starke Koagulation auf.

Zu weiteren Versuchen wurden Molybdate herangezogen. Dabei zeigte sich, daß molybdänsaures Natrium eine deutliche Asterbildung hervorrief, und zwar stärker als die übrigen Natriumsalze. Das molybdänsaure Ammonium dagegen ergab keine Wirkung.

Danach wurde das Verhalten von Schwermetallsalzen untersucht. $CuSO_4$, $Cu(NO_3)_2$, $HgNO_3$ zeigten ein von allen bisherigen Salzen grundverschiedenes Verhalten, indem sie die Tusche stark koagulieren. Auf einer Glasplatte ballt sich die Tusche zu unregelmäßigen kantigen, scharf umrissenen Klumpen zusammen.

Eine solche Koagulation bleibt jedoch aus bei nicht-dissoziierten Schwermetallsalzen, wie $Hg(CN)_2$, oder schwerlöslichen, wie $CuCO_3$. Bei diesen Salzen wurde wieder eine regelmäßige Asterbildung beobachtet.

Dieser Beobachtung kommt vielleicht eine gewisse Bedeutung für das Verständnis der Asterbildung zu, denn sie deutet darauf hin, daß eine minimale Konzentration der koagulierend wirkenden Metallionen für die Asterbildung gerade geeignet ist.

Noch deutlicher wird dieses Ergebnis, wenn eine Serie stufenweise auf je das zehnfache verdünnter Kupfersalzlösungen untersucht wird. Man beobachtet dann bis zu 0,005% Koagulation, von da ab Asterbildung.

Die Asterbildung kommt also dann zustande, wenn die kolloidale



Substanz einer gelinden koagulierenden Wirkung ausgesetzt wird. Ein Zusammenhang zwischen Koagulation und Asterbildung ist jedoch nicht in allen Fällen zu erweisen. Die bekannte häufig beobachtete Koagulationswirkuug von Säuren kann auch bei chinesischer Tusche festgestellt werden. Die Versuche, durch weitgehende Verdünnung der Säure Figurenbildungen zu erzielen, blieben jedoch ergebnislos, selbst bei Anwendung einer so schwachen Säure wie Essigsäure.

Alle bisherigen Versuche zeigen, daß hochmolekulare Salze im allgemeinen häufiger die Asterbildung begünstigen als niedrigmolekulare. Es versagen fast alle Natrium- und Ammoniumsalze, und ebenso die Chloride, während Kalisalze, Rubidium- und Caesiumsalze dafür geeignet sind.

Auffallend ist es ferner, daß auch neutrale organische Stoffe, wie Zucker, Glycerin und Harnstoff, sehr deutliche Asterbildungen hervorrufen. Es scheint hiernach so, als ob es außer auf Koagulationswirkung noch auf eine Eigenschaft der gelösten Substanzen ankommt.

Wie eingangs gezeigt, ist es früher schon häufig gelungen, irgendwelche Differenzierungen oder Zerteilung von kolloidaler Materie zu erreichen, die an biologische Vorgänge erinnern. Daß man aber derartige Zerteilungen von Kolloidalen durch die chemische Natur der Lösung oder, biologisch gesprochen, des Mediums in charakteristischer Weise beeinflussen kann, ist u. E. neu, wenigstens in der vorliegenden Form. Bei den *Liesegang*schen und den *Leduc*schen Ringen kann man zwar vielleicht auch eine Beeinflussung der Streifen herbeiführen, doch ist dann eine chemische Veränderung des Niederschlages möglich, was hier ausgeschlossen ist. Nach den hier gemachten Erfahrungen treten regelmäßige Figuren in kolloidalen Systemen bei Anwesenheit gewisser gelöster Substanzen ein. Es ist also dadurch möglich, die Bildung dieser Figuren willkürlich zu beeinflussen, ohne die kolloidale Substanz chemisch zu beeinflussen.

Man wird in der weiteren Verfolgung solcher Untersuchungen sicherlich Mittel und Wege finden, um unserm Verständnis von elementaren Lebensvorgängen, wie Zellteilung, Mitose, Karyokinese u. a., eine wissenschaftliche Grundlage zu geben.



(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern[1]).

Von

Ernst Oppenheimer.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Februar 1922.)

Das Elektrokardiogramm der großen Laboratoriumstiere ist eingehend studiert, und die Registrierung der Herztätigkeit mit dem Saitengalvanometer findet als Methode, mit der man die Einwirkung chemischer Stoffe auf das Herz beobachten kann, bei Hunden, Katzen, Kaninchen häufig Anwendung. Von den kleineren Versuchstieren, Ratte, Maus, ist das Ekg bei indirekter Ableitung vom unverletzten Tier m. W. noch nicht beschrieben. Die Zeitverhältnisse drängen dazu, statt des Kaninchens oder der noch teureren Hunde und Katzen die billiger und leichter beschaffbaren kleineren Säugetiere für die elektrobiologischen Untersuchungsmethoden heranzuziehen.

E. Schott[2]) hat vom Meerschweinchen vor einiger Zeit normale und pathologische Elektrokardiogramme gezeigt, die — wie vorauszusehen war — prinzipiell die gleichen Verhältnisse aufweisen, wie sie vom Menschen und größeren Säugetieren bekannt sind. Bei der Anlegung der Elektroden ist *Schott* operativ vorgegangen, indem er die obere in die Halsmuskulatur in Narkose einnäht. Die untere Elektrode wurde tief im Mastdarm fixiert. Eine solche Methode bringt den Vorteil mit sich, daß die Elektroden unverrückbar festliegen. Daß jedoch die Tiere einer Operation unterzogen werden, daß die Elektroden auf diese Weise nur einmal, bestenfalls zweimal angewandt werden können, stellt sich als ein Nachteil heraus, den ich bei meinen Versuchen in erster Linie zu umgehen bemüht war, um auf diese Weise zu einem Optimum der Laboratoriumsökonomie zu gelangen und dabei gleichzeitig die Möglichkeit zu eröffnen, daß langsam verlaufende Giftwirkungen am Elektrokardiogramm studiert werden können. Ferner war ich bestrebt, die Anlegung der Elektroden wie die Vorbereitung der Tiere für die kardiographische Aufnahme unter größtmöglicher Schonung vorzunehmen, um vor allem Bedingungen zu erreichen, die denen der Norm am besten entsprechen.

[1]) Auszugsweise vorgetragen auf der 2. Tagung der Deutschen pharmakologischen Gesellschaft am 29. September 1921 in Freiburg i. Br.

[2]) *Schott*, Elektrokardiographische Studien bei akuten Vergiftungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 87, 309. 1920.



Zuerst wurden Versuche mit unpolarisierbaren Elektroden vorgenommen. Die Tiere lagen — mit dem Rücken nach oben — auf einem Holzbrettchen, dessen Oberfläche gut paraffiniert war, und in dem vier den beiden Extremitätenpaaren in Lage und Weite entsprechende Löcher gebohrt waren. Durch die Bohrungen wurden die vorher von den Haaren befreiten Extremitäten gesteckt. Nach Alkohol-Ätherreinigung wurden sie mit einer dünnen Schicht Kochsalz getränkter Mullbinden umwickelt. Die eigentlichen Elektroden — der Rundung der Extremitäten angepaßte Zinkblechstreifen — waren von einer mit $ZnSO_4$ getränkten Mullbinde, die ihrerseits fest mit Zwirnfäden an das Bein herangezogen wurde, umgeben. Der Beinumfang war dann so stark, daß die Beine nicht mehr hochgezogen werden konnten. An den nach unten ragenden, stets trocken gehaltenen Enden der Zinkblechstreifen war ein zum Galvanometer führender Draht angelötet. Die Resultate, die mit dieser Methode erreicht wurden, waren jedoch sehr unbefriedigend[1]). Die Ausschläge waren klein, die einzelnen Zacken undeutlich. Details waren kaum zu erkennen. Ganz entsprechend fielen die Aufnahmen aus, wenn die ableitende Extremität unmittelbar in einem Kochsalzbad hing oder mit einem feuchten Tuch umwickelt war, dessen Ende als Fahne in das Bad eintauchte.

Nach diesem Fehlschlage bin ich zu einer Anordnung übergegangen, ähnlich der, der sich *Rehn*[2]) im hiesigen Institut zum Studium der Aktionsströme des menschlichen Muskels bediente. Statt der nadelförmigen platinierten Platinelektroden, die *Rehn* bis 2 cm tief in die

[1]) Die Vorversuche, brauchbare Elektrokardiogramme kleiner Tiere zu erhalten, erstreckten sich über mehrere Monate; die Schwierigkeiten, die sich entgegenstellten, lagen dabei weniger in der Frage nach geeigneter Ableitung als in äußeren Umständen, die kurz erwähnt werden sollen, weil unsere Erfahrungen anderenorts gegebenenfalls von Nutzen werden können. Seit Herbst 1920 wurden an unserem Saitengalvanometer nach Schluß im Galvanometerkreis zu verschiedenen Tageszeiten anfangs sehr unregelmäßig, später regelmäßiger und zu allen Vor- und Nachmittagsstunden lebhafte periodische Saitenunruhe bemerkt, die das Arbeiten unmöglich machte. Es handelte sich um außerordentlich regelmäßige Sinusschwingungen von hoher (bis zu 3000 p. M.) zu verschiedenen Zeiten verschiedener Periodenzahl. Die Ursache dieser Erscheinung wurde erst nach langem Suchen, nach vergeblichen Versuchen, den Galvanometerkreis zu beeinflussen, in den neu eingebauten und allmählich in den Vollbetrieb übernommenen Hochfrequenzröntgenapparaten der Kliniken gefunden. Bei unserem im übrigen nach den üblichen Vorsichtsmaßregeln, gegen Induktionswirkung von Nachbarleitungen (vgl. *Kahn*, Ergebn. d. Physiol. **14**, 19. 1914) usw. geschützten Apparat wird der Magnet von dem sonst nur von den medizinischen Instituten und Kliniken benutzten Gleichstromnetz gespeist. Das Stromnetz wurde durch die Rückschläge der genannten Hochfrequenzapparate so beeinflußt, daß in dem maximal gesättigten Magnetfeld unseres Saitengalvanometers der „Cambridge Scientific Society" Schwankungen auftraten, die der Periodenzahl der einzelnen Apparate in den verschiedenen 600—800 m (Luftlinie) entfernten Kliniken entsprach. Es ist bemerkenswert, daß bei dem kleinen *Edelmann*schen Galvanometer in dem nahen physiologischen Institut, das in gleicher Weise seine Magnete an das erwähnte Stromnetz angeschlossen hat, die Perioden nicht oder nur selten auftraten. Nachdem unser Apparat durch eine eigene Akkumulatorenbatterie versorgt wird, sind auch die Störungen verschwunden.

[2]) *L. Rehn*, Elektrophysiologie krankhaft veränderter menschlicher Muskeln. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **163**, 155. 1919.



Muskeln einsticht, habe ich einfach feinste Steck*nadeln* benutzt, die längs unter die Haut gestochen wurden, und an deren einem Ende ein Lamettafaden angelötet war, der an die zur Saite führenden Drähte angeschlossen wurde.

Die auf solche Weise erhaltenen Ekg sind ungleich deutlicher und zum Studium der Einzelheiten brauchbarer als die, die mit den unpolarisierbaren Elektroden abgeleitet waren.

Zur Methodik sei bemerkt: Die Tiere wurden in Rückenlage bei fixiertem Kopf wie üblich festgebunden. Die obere Elektrode wurde bei Maus und Ratte im oberen Drittel des linken Vorderbeines eingestochen und unter der Haut in

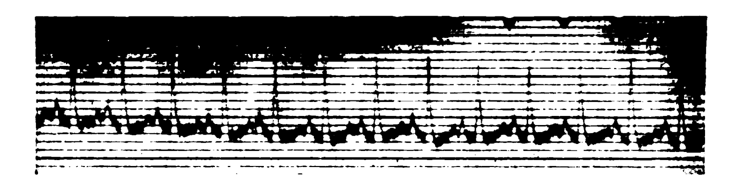


Abb. 1a. Ekg vom Meerschweinchen. Ableitung mit Nadelelektroden linke und rechte Vorderextremität. 325 Pulse pro Min. Zeit: 1/5 Sek.

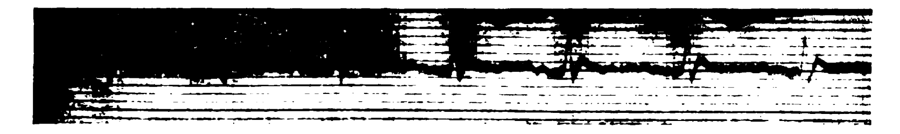


Abb. 1b. Ekg von einer grauen Maus. Nadelelektroden linkes Vorder-, rechtes Hinterbein. 590 Pulse pro Min. Zeit: 1/5 Sek.



Abb. 1c. Ekg von weißer Ratte. Ableitung wie bei b. 516 Pulse pro Min. Zeit: 1/5 Sek.

der Längsrichtung der Extremität hinaufgeführt, so daß die Nadelspitze in der Gegend der Schulter lag. Die untere Elektrode wurde kurz oberhalb des Knies in den Oberschenkel eingeführt. Beim Meerschweinchen mit seinem faßförmigen Rumpf erhielt ich bessere Elektrokardiogramme, wenn zur Ableitung rechtes und linkes Vorderbein benutzt wurden.

Beispiele von so gewonnenen Ekg ist auf obenstehender Abbildung (1a—c) ersichtlich.

Über die Form des Ekg sei hier nur gesagt, daß der Typus des Aufbaues, wie er von den Säugetieren her bekannt ist, im Prinzip gewahrt ist. Bei Ratte und Maus ist in den Bildern die Ventrikelschwankung und die Nachschwankung, beim Meerschweinchen — wohl infolge der andersartigen Ableitung — auch noch die Vorhofschwankung besonders



deutlich zu erkennen. Die Einzelheiten des Ekg, Größenverhältnis der einzelnen Zacken, ihre zeitlichen Abstände usw. stehen hier nicht zur Diskussion, da es nicht die Absicht war, mit den Versuchen einen Beitrag zur Analyse der Ekg zu liefern. Besonders in die Augen springend und deshalb auch der Anlaß weiterer Beobachtungen war die *Frequenz der Herztätigkeit*. Bei der *Maus* (sowohl der weißen, in Gefangenschaft geborenen und aufgezogenen wie der grauen Feldmaus) schwankte die Herzfrequenz in mehreren Versuchen zwischen 500 und 780, bei der *Ratte* zwischen 360—520 Pulsen pro Minute. Das letzte Ergebnis steht in auffallendem Widerspruch zu der am isolierten Organ beobachteten Herzschlagfolge. Bei der von *Fröhlich* und *Pollack*[1]) beispielsweise angegebenen Apparatur schlägt das isolierte Rattenherz, wie aus Kurven und Protokollen der Autoren hervorgeht, in einer Frequenz von 90 bis 120 pro Minute, also 4—5 mal so langsam als das Herz in situ. Von einem „normal schlagenden" Rattenherzen zu sprechen, ist angesichts der am ganzen Tier festgestellten Zahl kaum möglich. Der offenbare Widerspruch der Ergebnisse zeigt wiederum, wie die am isolierten Säugetierherzen gewonnenen Resultate insbesondere bei kleinen Tieren, deren normale Herzschlagfolge anscheinend an den Zusammenhang des Herzens mit dem Gesamtorganismus gebunden ist, mit aller Vorsicht zu werten sind.

Eine weitere Frage ist, ob die mit solchen Geschwindigkeiten ablaufenden Herzkontraktionen durch manometrische Registrierung oder durch Hebelübertragung aufgezeichnet werden können. In der umfangreichen Blutdruck-Literatur habe ich vergeblich nach Angaben über Blutdruckmessung oder unmittelbare Registrierung der Herztätigkeit bei *Ratte* oder *Maus* gesucht. Für *Vögel* liegen Mitteilungen über Blutdruckmessung vor; ich komme auf diese Frage deshalb noch zurück.

Nachdem die Methode der Ableitung bei kleinen Warmblütern sich als brauchbar erwiesen hatte, wurden die Versuche auch auf Vögel ausgedehnt.

Zu den Aufnahmen wurden die Tiere auf ein Spannbrett gelegt, die Flügel ausgebreitet und durch zwei Spangen fixiert; die Beine waren mit einem Wollfaden zusammengeschlungen. Der Faden wurde am Brett festgebunden, und zwar so, daß bei ganz schwacher Anspannung die Beine von den Tieren nicht angezogen werden konnten. Der Hals lag so zwischen zwei in das Brett geschlagenen, mit Gummi überzogenen und mit ihren freien Enden divergierenden Nägeln, daß er nicht gedrückt wurde. Der Kopf war leicht nach rückwärts gebogen, lag mit dem Schädeldach in einer Mulde des Brettes, und der Schnabel stak in einer verschiebbaren Metallöse, die am Brettende festzuschrauben war. Wenn hiermit auch keine vollkommene Bewegungslosigkeit erreicht war, so schien es doch die

---

[1]) *Fröhlich* und *Pollack*, Kampferstudien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 104 und 127. 1920.



schonendste und normalen Bedingungen entsprechendste Behandlung. Die Nadelelektroden wurden wie bei den Säugetieren in die Extremitäten unter die Haut gesteckt, und zwar wurde ohne Ausnahme vom linken Flügel und rechten Bein abgeleitet. Daß die Tiere vor Abkühlung geschützt waren, sei ergänzend nebenbei erwähnt.

Beispiele der so aufgenommenen Vogel-Ekg sind in Abb. 2a—g gegeben; auch der Typus dieser Ekg soll hier nicht besprochen werden,

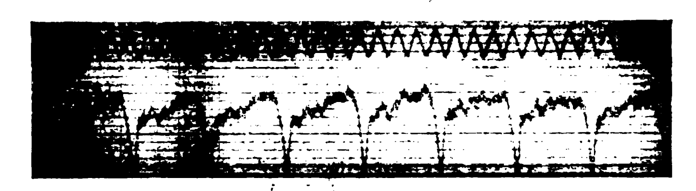


Abb. 2a. Ekg einer Kohlmeise. Nadelelektroden. Ableitung linker Flügel, rechtes Bein. 860 Pulse pro Min. Zeitmarkierung: Elektromagnetische Stimmgabel mit 3570 Schwingungen pro Min.

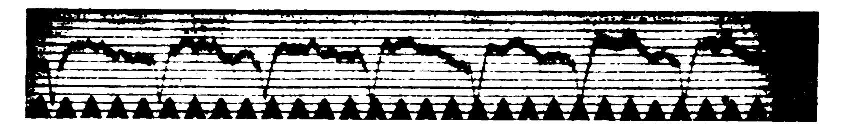


Abb. 2b. Ekg eines Schwarzköpfchens. 889 Pulse pro Min. Ableitung und Zeitmarkierung wie a.

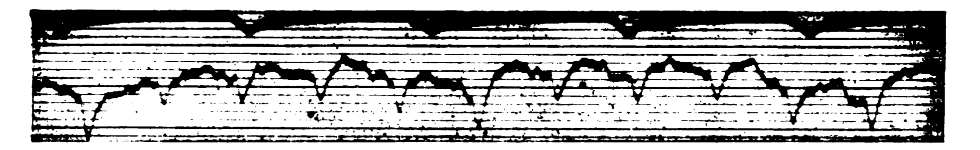


Abb. 2c. Ekg eines Zeisigs. 700 Pulse pro Min. Ableitung wie bei a. Zeit: 1/5 Sek.

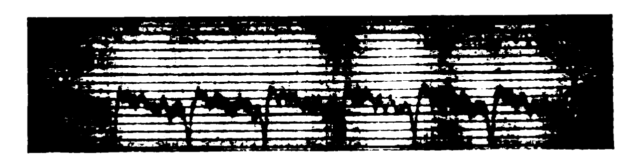


Abb. 2d. Ekg eines Bergfinks. 900 Pulse pro Min. Ableitung wie bei a. Zeit: 1/5 Sek.

zumal über das vom unverletzten Tier wie vom freigelegten Vogelherzen unmittelbar abgeleitete Ekg eingehende Untersuchungen aus den letzten Jahren von *Kahn*[1]) und *Mangold*[2]) vorliegen. Als das Wesentlichste sei nur hervorgehoben, daß auch beim Sperling, Fink

[1]) *Kahn*, Das Vogel-Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **162**, 74. 1915.

[2]) *E. Mangold*, Elektrographische Untersuchung des Erregungsverlaufes im Vogelherzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 327. 1919.

usw., also den kleinen Vögeln, die Ventrikelschwankung bei der üblichen Ableitung entgegen dem Säugetier-Ekg nach abwärts gerichtet ist, genau wie es bei Taube, Huhn und Ente die genannten Autoren beschreiben.

Weit mehr als bei den kleinen Säugern fällt bei den Vögeln die Frequenz auf. Ich erhielt bei

	P. p. M.		P. p. M.
Sperling 1	640	Kohlmeise	870
„ 2	710	Bergfink 1	920
„ 3	675	„ 2	900
„ 4	910	Buchfink	700
„ 5	642	Schwarzköpfchen	890
„ 6	860	Amsel 1	390
„ 7	790	„ 2	590



Abb. 2e. Ekg desselben Tieres. 2 Tage später bei geringerer Saitenspannung. $2^1/_2$ Min. nach intramuskulärer Injektion von 0,001 g Adrenalin. 880 Pulse pro Min. (vor der Injektion 896).

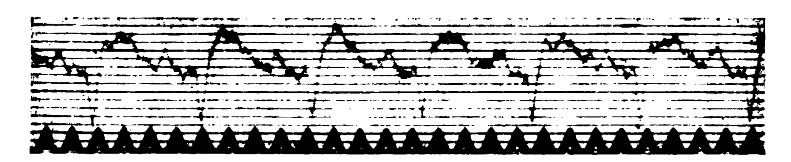


Abb. 2f. Ekg eines Sperlings. Ableitung und Zeitmarkierung wie bei a. 870 Pulse pro Min.

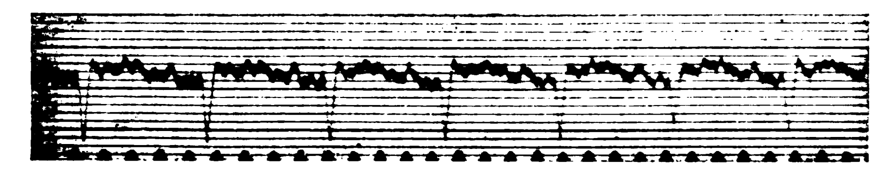


Abb. 2g. Ekg desselben Tieres. 1 Min. nach Injektion von 0,001 g Atrop. sulf. 880 Pulse pro Min. (Saitenspannung wie bei f).

Auf Grund von Capillarelektrometeraufnahmen hat *Buchanan*[1]) schon 1909 den Puls kleiner Singvögel bestimmt und ist dabei zu Zahlen gekommen, die den meinen entsprechen. Die Herztätigkeit von Taube, Henne, Ente ist nach den Angaben von *Kahn*[2]) und

[1]) *Buchanan*, The frequency of the heart beat and the form of the electrocardiogram in birds. Journ. of Physiol. 38, LXII. 1909.

[2]) Siehe Note [1]) vorige Seite.

Mangold[1]) wesentlich langsamer. Betrachtet man das Verhältnis der Schlagfolge kleiner und großer Säuger, so wird der Unterschied bei großen und kleinen Vögeln verständlich.

Schon vor der Einführung der bioelektrischen Meßinstrumente in die Physiologie hat es an Versuchen, die Herzschlagfolge bei Vögeln zu bestimmen, nicht gefehlt. Von einer Erörterung der älteren auf auskultatorischem Wege gewonnenen Ergebnisse kann abgesehen werden. Die Unzulänglichkeit der Methode ist ersichtlich, wenn man bedenkt, daß die unterste Grenze der Tonempfindung für den Menschen nach *Bezold*[2]) bei 11 Schwingungen pro Sekunde = 660 pro Minute liegt, daß also die Vogelherzfrequenz schon als Ton gehört werden könnte. Untersuchungen mit graphisch registrierenden Instrumenten sind von *Stübel*[3]) an Huhn, Möwe, Ente, Taube, Krähe und verschiedenen Raubvögeln vorgenommen. Die Zahl der Herzschläge dieser Tiere bewegt sich zwischen 200 (von einem Truthahn mit 93 abgesehen) und ungefähr 400 pro Minnte. Pulszahlen über 400 fand er unter den zahlreichen Versuchstieren nur bei 7 (4 Hennen, 1 Stockente und 2 Krähen). Als Registrierinstrument diente *Stübel* ein mit der Carotis verbundenes Hg-Quecksilbermanometer oder ein *Gad*scher Blutwellenschreiber. Unter den vielen der Arbeit beigefügten Kurvenabbildungen ist leider nur ein Normalversuch von einem Tier, das in der „Tabelle des durchschnittlichen Herzschlags“ eine Frequenz von über 400 pro Minute aufwies (Henne 14, Abb. 2) wiedergegeben. Wie eine Frequenz von über 400 bei mechanischer Registrierung durch übertragende Massen zum Ausdruck kommt, läßt sich daher schwer beurteilen, zumal auch ein Teil der Abbildungen aus Gründen der Raumersparnis ohne Schaden für die Arbeit verkleinert abgedruckt ist, da das Hauptinteresse der Arbeit nicht der Frequenz, sondern dem Blutdruck[4]), seinen Wellen und Schwankungen gewidmet war. Welche der Kurven verkleinert dargestellt sind, ist aus den Erläuterungen eindeutig nicht ersichtlich. Bei einer weiteren Anzahl von Abbildungen sind ferner noch die „oft sehr zarten Pulszacken“ bei der Wiedergabe absichtlich fortgelassen worden. Die Grenze der Brauchbarkeit graphisch registrierender Apparate bezüglich hoher Pulszahlen ist auf Grund der *Stübel*schen Bilder somit kaum festzustellen. Nach eingehender Betrachtung und mehrfachen Versuchen, seine Kurven auszuzählen, möchte ich fast annehmen, daß Pulse über 300—320 infolge der Dämpfung durch die zur Übertragung

---

[1]) Siehe Note 2, Seite 100.

[2]) Zit. nach *Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen II. 5. Aufl. Leipzig 1910, S. 145.

[3]) *Stübel*, Beiträge zur Kenntnis der Physiologie des Blutkreislaufes bei verschiedenen Vogelarten. Pflügers Arch. f. d. ges. Pdysiol. **135**, 249. 1910.

[4]) Es kann sich natürlich immer nur um den „mittleren“ Blutdruck handeln.

benutzten Massen mit Sicherheit sich mechanisch nicht mehr registrieren lassen. Die Auszählung der erwähnten Abbildung (Henne 14, Abb. 2) ergibt eine Frequenz zwischen 336 und 360, jedenfalls keine Schlagfolge über 400.

Tabelle I.

Weiße Maus 3. 21 g.	
0′	780 Pulse p. Min.
3′	0,5 mg *Atropin* sulf.
3′45″	768 Pulse p. Min.
6′10″	694 „ „ „

Graue Maus 5. 19 g.	
0′	590 Pulse p. Min.
4′30″	0,02 mg *Adrenalin*
5′	585 Pulse p. Min.
7′10″	570 „ „ „
12′	572 „ „ „

Graue Maus 11. 16 g.	
0′	670 Pulse p. Min.
5′	1,0 mg *Atropin*
5′45″	670 Pulse p. Min.
7′	655 „ „ „
8′30″	0,02 mg *Adrenalin*
9′15″	688 Pulse p. Min.
12′30″	700 „ „ „
15′	678 „ „ „

Buchfink 15 g.	
0′	700 Pulse p. Min.
4′	0,01 mg *Adrenalin*
5′10″	710 Pulse p. Min.

Sperling 6. 24 g.	
0′	860 Pulse p. Min.
12′	885 „ „ „
30′	800 „ „ „
32′	0,02 mg *Adrenalin*
32′45″	804 Pulse p. Min.
34′	630 „ „ „
39′	768 „ „ „
48′	800 „ „ „
65′	901 „ „ „

Bergfink 1. 21 g.	
0′	920 Pulse p. Min.
2′	0,001 mg *Adrenalin*
2′45″	850 Pulse p. Min.
4′	895 „ „ „
11′30″	900 „ „ „

Bergfink 2. 23 g.	
0′	900 Pulse p. Min.
3′	0,05 mg *Atropin*
4′30″	768 Pulse p. Min.
8′10″	694 „ „ „
8′10″	694 „ „ „
11′	0,02 mg *Adrenalin*
11′45″	729 Pulse p. Min.
15′	610 „ „ „

Kohlmeise 14 g.	
0′	870 Pulse p. Min.
2′	akustischen Reiz
2′	860 Pulse p. Min.
2′30″	0,01 mg *Atropin*
5′30″	860 Pulse p. Min.
7′45″	845 „ „ „
9′	0,01 *Adrenalin*
9′45″	860 Pulse p. Min.
11′	820 „ „ „

Weiße Maus 4. 25 g.	
0′	650 Pulse p. Min.
1′30″	0,002 mg *Nicotin*
2′	650 Pulse p. Min.
4′	634 „ „ „
7′15″	670 „ „ „
11′	621 „ „ „
17′	625 „ „ „
18′	0,005 mg *Nicotin*
18′30″	650 Pulse p. Min.
23′	595 „ „ „
28′	540 „ „ „
32′	545 „ „ „
45′	550 „ „ „
50′	554 „ „ „

Bergfink 1. 21 g.	
0′	920 Pulse p. Min.
2′	0,001 *Nicotin*
2′30″	917 Pulse p. Min.
5′	870 „ „ „
8′	857 „ „ „
10′	860 „ „ „
25′	905 „ „ „

Amsel 1. 55 g.	
0′	390 Pulse p. Min.
4′	410 „ „ „
5′	0,02 mg *Adrenalin*
5′30″	350 Pulse p. Min.
8′	360 „ „ „
10′	0,5 mg *Atropin*
11′30″	618 Pulse p. Min.
15′	630 „ „ „

Amsel 2. 61 g.	
0′	590 Pulse p. Min.
2′	0,5 mg *Strophant.*
2′45″	510 Pulse p. Min.
6′	450 „ „ „
11′	450 „ „ „

Sperling 1. 2 g.	
0′	640 Pulse p. Min.
2′	elektr. Hautreiz Vagusgegend
2′	590 Pulse p. Min.
4′	0,02 mg *Strophanth.*
5′	555 Pulse p. Min.
8′	540 „ „ „
15′	500 „ „ „

Sperling 5. 18 g.	
0′	642 Pulse p. Min.
2′	0,002 mg *Aconitin*
3′	624 Pulse p. Min.
4′30″	685 „ „ „
7′	695 „ „ „
8′30″	714 „ „ „
11′	432 „ „ „
12′	0,1 mg *Atropin*
12′45″	556 Pulse p. Min.
16′	764 „ „ „

Weiße Maus 7. 24 g.	
0′	580 Pulse p. Min.
3′	0,002 mg *Aconitin*
3′45″	606 Pulse p. Min.
5′	642 „ „ „
7′	655 „ „ „
8′30″	320 „ „ „
11′	110 „ „ „
14′-15′	Exitus.

Pharmakologisch war zunächst die Frage von Interesse, wie sich die Pulszahlen von solch auffallender Größenordnung unter dem Einfluß von Pharmaka verhalten, vor allem, ob sich mit irgendwelchen Mitteln eine weitere Steigerung der Geschwindigkeit der Herztätigkeit erreichen läßt. Zur Prüfung dieser Frage habe ich Versuche mit intramuskulärer Injektion von Atropin, Adrenalin, Nicotin, Strophanthin, Aconitin, mit Haut- und akustischen Reizen unternommen, von denen auszugsweise einige mitgeteilt werden. (Siehe die Tabelle auf der vorigen Seite.) (Nebenbei sei bemerkt, daß es mir bei diesen Versuchen allein auf die Beobachtung der Herzfrequenz, also der hohen Pulszahl als Phänomen für sich ankam, und daß absichtlich die häufig gesehenen Veränderungen des Ekg einzelner Zacken, der Atmung, des Zustandes der Tiere usw. unberücksichtigt bleiben.)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine wesentliche Pulsbeschleunigung, etwa im gleichen Verhältnis wie eine geringfügige Tachykardie zur normalen Herzfrequenz beim Menschen, nicht erzielt werden konnte. Auf *Atropin* trat meist eine Verlangsamung des Pulses (in einem Falle um 130 Pulse = 14%) ein, niemals eine Frequenzzunahme, abgesehen von dem Fall (Amsel 1), bei dem zu Beginn des Versuches aus unerkenntlichen Gründen eine relativ langsame Herzschlagfolge vorlag, die nach 0,5 mg Atropin um 58% stieg. Eine Acceleranserregung konnte, wenn *Adrenalin* allein gebraucht wurde, nicht festgestellt werden. Nach vorausgegangener Atropinisierung konnte gelegentlich mit Adrenalin eine Pulsbeschleunigung erreicht werden, die jedoch die normalen Pulse des betr. Tieres kaum übertraf. Die Reaktion bei Nicotin war nicht gleichmäßig, meist wurden langsamere Pulse gefunden. Nach *Strophanthin* trat regelmäßig eine relativ geringe Verlangsamung ein. Nur das *Aconitin* konnte eine Zunahme der Pulszahl um nahezu 100 bewirken, wobei allerdings der besondere Umstand zu verzeichnen ist, daß kurz nach der Steigerung, anscheinend als agonales Symptom die Zahl rapide fiel. In einem Falle (Sperling 5) hat dann Atropin ähnlich wie bei Amsel 1 eine, wie es scheint, lebensrettende Zunahme der Herzfrequenz im Gefolge gehabt.

Es lag nahe, anzunehmen, daß die hohen Pulszahlen durch das Aufspannen oder die Fesselung der Tiere und der damit verbundenen Erregung bedingt sei, und daß somit das vermißte Ansprechen bei Eingriffen, die bei anderen Versuchstieren die Pulsfrequenz zu steigern pflegen, auf dem Umstand beruht, daß die Vogelherzen unter den gegebenen Versuchsbedingungen anormale und zwar schon maximale Leistungen erfüllen. Die Erregung müßte, wenn diese Annahme zutrifft, eine dauernde sein, da selbst bei stundenlangem Liegen und bei Fernhaltung jedes irgendwie denkbaren Reizes der Puls der Tiere sich nicht ändert. Narkoseversuche mit Urethan ergaben, daß die Frequenz auf keinen ungewöhnlichen Erregungen beruht; vor und nach

Urethaninjektionen, auch in tiefer Narkose bleiben die Pulszahlen konstant. Auch die Einwirkung von Atropin und Adrenalin unterschied sich in der Urethannarkose nicht von der bei narkotisierten Tieren beobachteten. (Auf Wiedergabe der Versuchsprotokolle glaube ich aus diesem Grunde verzichten zu können.)

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß die mitgeteilten Pulsfrequenzen nicht auf Versuchsfehlern beruhen, sondern eine Eigenschaft der kleinen Warmblüter, insbesondere der kleinen Vögel sind. Mit den anatomisch-zoologischen Kenntnissen über das Vogelherz läßt sich die enorme Leistungsfähigkeit auch in Übereinstimmung bringen, da wir ja seit geraumer Zeit durch die Arbeit *Parrots*[1]) von dem sehr großen „relativen Herzgewicht" kleiner Vögel unterrichtet sind.

Die Frage nach den Innervationsverhältnissen und deren pharmakologischer Beeinflussung kann auf Grund meiner Versuche natürlich nicht geklärt werden, dazu ist die Zahl der Versuche noch zu klein, und vor allem konnte das Tiermaterial nicht einheitlich genug beschafft werden. Da es a priori nicht auszuschließen ist, daß die Innervation des Vogelherzens eine andere ist als die der größeren Säugetiere, muß eine endgültige Beurteilung weiteren Prüfungen vorbehalten bleiben.

Anmerkung bei der Korrektur: Nach Fertigstellung obiger Mitteilung erhielt ich Einblick in die Arbeit von *Rogers*, Studies on the brain stem (Americ. Journ. of physiol. 54, 355 1920) in der u. a. Blutdruckkurven von Tauben reproduziert sind. Die Kurven sind wie üblich mit dem Hg-Manometer aufgenommen. War der Durchmesser der in die Arterie eingeführten Nadel, um die Arterie nicht zu dehnen, auch auffallend klein und die Dämpfungswiderstände damit verstärkt, so ist im Zusammenhang mit dem oben Gesagten doch bemerkenswert, daß selbst auf den von der Taube gewonnenen Kurven, obwohl die Herzfrequenz dieses Tieres die Zahl 230 selten übersteigt, nicht *eine* durch die Herztätigkeit bedingte Welle erkennbar ist. — Ferner hatte Prof. *W. Trendelenburg* die Freundlichkeit, mich nach Einsendung dieser Arbeit noch auf eine von ihm publizierte Arbeit (Zeitschr. f. Biol, 74, 113, 1921) aufmerksam zu machen, in der die Ableitung vom Tier zum Saitengalvanometer gleichfalls mit Nadelelektroden vorgenommen wurde. Da meine Versuche im Juli 1921 abgeschlossen waren (vgl. Fußnote zum Titel) ist mir die im Oktober erfolgte Publikation entgangen, so daß ich heute nur noch ergänzend darauf hinweisen kann.

[1]) *Parrot.* Über die Größenverhältnisse des Herzens bei Vögeln. Zoolog. Jahrb. 7, Abt. System. 1894, S. 496.



Aus dem Pharmakologischen Institut und der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br.

Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens.

Von

Priv.-Doz. Dr. **H. Koenigsfeld** und Dr. **E. Oppenheimer,**
Oberarzt der Poliklinik. Assistent des Instituts.

Mit 9 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. Februar 1922.*)

Das Verhalten des Herzens im anaphylaktischen Schock ist mit Hilfe des Saitengalvanometers von *Robinson* und *Auer* an Kaninchen und Hunden und von *Hecht* und *Wengraf* an Kaninchen studiert worden. Die Autoren konnten im anaphylaktischen Anfall auf Grund der elektrographischen Bilder Veränderungen im Ablauf der Herzaktion nachweisen, die als primäre, mit dem anaphylaktischen Schock unmittelbar zusammenhängende Störungen gedeutet wurden. Das für Hund und Kaninchen Zutreffende muß für andere Versuchstiere erst erwiesen werden, da solche bei der einen Tierart im anaphylaktischen Schock gewonnene Ergebnisse, wie aus der Literatur mit Sicherheit hervorgeht, nicht ohne weiteres auf eine andere Spezies übertragen werden können. Insbesondere gilt dies für die durch den anaphylaktischen Zustand geschaffenen Kreislaufverhältnisse. Die Blutdrucksenkungen im Schock, wie sie beim Hund und Kaninchen eingehend von *Biedl* und *Kraus* untersucht worden sind, und die hier als Kardinalsymptome auf einen primären Angriffspunkt des Anaphylaxiegiftes am Kreislauf hindeuten, werden gerade an dem für Anaphylaxieversuche klassischen Versuchstier, dem Meerschweinchen, vermißt oder treten wenigstens stark in den Hintergrund. Daß pathologische Äußerungen seitens des Meerschweinchenherzens — wahrscheinlich auch seitens der Gefäße — beobachtet werden können, zeigen neben den schon erwähnten Versuchen von *Biedl* und *Kraus* auch die Arbeiten von *H. Braun* und *Auer* und *Lewis*. Die Frage, ob solche Störungen der Herztätigkeit, die sich bei direkter Beobachtung und Blutdruckregistrierung in Flimmern, unvollkommenen Kontrak-



tionen und schließlich in Stillstand äußern, eine unmittelbare durch das Anaphylaxiegift verschuldete Ursache haben, ob es sich dabei um eine primäre anaphylaktische Reaktion des Organs handelt oder ob es sekundäre durch räumliche Beeinträchtigung oder durch Asphyxie bedingte Veränderungen sind, wird von den bisherigen Untersuchern noch offen gelassen.

Es war die Möglichkeit gegeben, daß durch elektrographische Registrierung der Herztätigkeit im Schock Aufschlüsse gewonnen würden. In dieser Absicht sind die nachfolgenden Untersuchungen angestellt.

Versuchstechnik.

Meerschweinchen im Gewicht von 250—450 g wurden durch subcutane oder intraperitoneale Injektion von 0,3—0,5 ccm Serum (Mensch, Hammel, Rind, Pferd) sensibilisiert. Nach 10—14 Tagen wurde in die freigelegte V. jugularis reinjiziert. In einigen Fällen wurde zur Registrierung der Atmung eine Kanüle in einem Nasenloch fixiert oder eine T-förmige Kanüle in die freigelegte Trachea eingebunden. Die Kanülen wurden durch Gummischlauch mit einer *Marey*schen Kapsel verbunden; bei Benutzung des T-Stücks wurde dessen freies Ende zur Regulierung der Ausschläge gedrosselt. Die operativen Eingriffe wurden ohne Narkose unter möglichster Schonung des Tieres und Vermeidung von Blutverlusten vorgenommen. Die Tiere befanden sich von Beginn der Operation an bis zum Abschluß des Versuchs in Rückenlage, sie waren durch Extremitätenfesselung und Maulklemme fixiert. Die Herzströme wurden von beiden oberen Extremitäten durch unter die Haut gesteckte *Nadelelektroden* abgeleitet, nach einer Methode, wie sie der eine von uns in der vorangehenden Arbeit beschrieben hat.

Versuch 1.

Meerschweinchen Nr. 67, 25. I., 420 g, erhält subcutan 0,2 ccm Rinderserum. Reinjektion am 4. II. (440 g) nach Freilegung der V. jug.: 0,2 ccm frisches Rinderserum. Atmung mit Nasenkanüle registriert.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′	Operat.	360	Ekg normal.	75
2	30″	Injekt.	270	„ unverändert, nach Aufnahme typischer Krampf.	70
3	4′30″	„	260	„ Kaum verändert. Tier ist etwas unruhig, so daß bei Saitenunruhe P und R weniger deutlich zu erkennen.	Kanüle verstopft.
4	10′	„	300	„ normal.	

Das Tier überlebt den sicher beobachteten, allerdings leichten Anfall. Im Elektrokardiogramm können keine Veränderungen wahrgenommen werden. Die Pulsfrequenz sinkt nach der Reinjektion, nähert sich dann langsam der Anfangsfrequenz.

Versuch 2.

Meerschweinchen Nr. 81, 25. I., 420 g, erhält subcutan 0,2 ccm Rinderserum. Reinjektion am 4. II. nach Freilegung der V. jug. und Trachea, 0,1 ccm frisches Rinderserum. Tier wiegt 450 g. Atmung mit gedrosseltem T-rohr in der Trachea registriert.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	45′	Operat.	290	Ekg normal.	52
2	1′ 20″	Injekt.	285	„ unverändert.	45
3	2′ 5″	„	292	„ unverändert.	50
4	5′ 15″	„	307	„ unverändert, nach Aufnahme deutlicher Krampfanfall, der in Abständen — von mal zu mal schwächer werdend — sich 6 mal wiederholt.	51
5	7′ 55″	„	307	„ unverändert.	60
6	10′ 11″	„	325	„ unverändert.	60

Auch bei diesem überlebenden Tier, bei dem es zu einem sicher beobachteten Anfall gekommen ist, im Elektrokardiogramm keine Veränderungen. Die zu Beginn der Versuche relativ niedrige Pulsfrequenz steigt und sinkt auch nicht in der Zeit, in der die Anfälle einsetzten (der verhältnismäßig späte Eintritt des Anfalles hängt wahrscheinlich mit einer nur unvollkommen gelungenen intravenösen Injektion zusammen).

Versuch 3.

Meerschweinchen Nr. 45, 18. II., 250 g, erhält 0,3 ccm Rinderserum subcutan. Reinjektion von 0,2 ccm des gleichen im Kühlraume aufbewahrten Rinderserums am 25. II. (290 g) nach Freilegung der V. jug. und Einbinden einer T.-Kanüle in die präparierte Trachea.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′	Operat.	262	Ekg normal.	112
2	1′	Injekt.	282	„ unverändert, leichte Krämpfe nach der Aufnahme beobachtet.	103 sehr unregelmäßig, viel flacher
3	4′ 30″	„	260	„ unverändert.	86, weniger unregelmäßig, stärker.

Leichter anaphylaktischer Schock (beobachtete Krämpfe und abgeflachte Atmung) ohne ausgesprochene Veränderung des Elektrokardiogramms. Die anfängliche Pulszunahme ist auf die Eingriffe bei der Injektion zurückzuführen.

Versuch 4.

Meerschweinchen Nr. 49, 19. II., 400 g, erhält 0,3 ccm Rinderserum. Reinjektion von 0,3 ccm des gleichen Serums am 1. III. (475 g) in die freigelegte V. jug. Atmungsschreibung mit Trachealkanüle.



Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	25′	Operat.	288	Ekg normal	46
2	1′	Injekt.	275	„ unverändert	52, größere Atemexkursionen
	3′ 36″	„		erster Krampf, Krämpfe wiederholen sich, zuerst an Intensität zu-, dann abnehmend in $^1/_2$—1 Min. Abstand.	
3	6′	„	280	„ unverändert, während der Aufnahme 2—3 starke krampfartige Zuckungen, die sich in starken Saitenschwankungen bemerkbar machen.	58

Das gleiche Bild wie bei Versuch 3, vielleicht eine etwas stärkere Schockwirkung, aber keine Elektrokardiogrammveränderungen. Auch die Pulsfrequenz bleibt nahezu dieselbe, was aber hier um so mehr auffällt, als bei Aufnahme 3 unmittelbar vor und nach einem Anfall ausgezählt werden konnte.

Versuch 5.

Meerschweinchen Nr. 36, 5. II. 220 g, erhält 0,3 ccm Pferdeserum subcutan. Reinjektion von 0,3 Diphtherie-Pferdeserum am 16. II. (270 g) in die freigelegte V. jug., Atmungsschreibung durch Trachealkanüle.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	15′	Operat.	186	Ekg normal, P, R, T gut ausgebildet. Puls etwas unregelmäßig.	43
2	1′ 30″	Injekt.	300	Kurvenbild bleibt typisch. Die Unregelmäßigkeiten sind verschwunden. Während der Aufnahme schwacher, aber deutlich beobachteter und auf der Platte erkenntlicher Anfall. Die in 1. sicher monophasische T-Zacke (aufwärts) ist andeutungsweise diphasisch.	66
3	2′ 25″	„	300	Ekg unverändert.	67
4	4′ 30″	„	310	„ unverändert.	50, Atemzüge sind flacher
5	6′ 30″	„	300	„ unverändert.	34, unregelmäßig u. sehr oberflächlich
—	17′	„		0,5 ccm Pferdeserum intravenös.	
6	19′	„	300	Ekg unverändert, während der Aufnahme typischer, starker Anfall.	60 weniger flach
7	24′	„	315	„ unverändert	69, normal
8	29′	„	315	„ unverändert. Die diphasische T-Zacke ist durch gute Saiteneinstellung sehr deutlich.	72
9	37′	„	315	Wie Aufnahme 8.	77



Das Tier überlebt. Die anaphylaktischen Erscheinungen sind schwerer als in den oben beschriebenen Versuchen. Elektrokardiogramm bleibt trotzdem unverändert, wenn man von der wohl geringfügigen Änderung im Aussehen der T-Zacke absieht. Der offenbar bestehende Vagusreizzustand der Aufnahme 1 klingt unter der Ausbildung des anaphylaktischen Schocks ab, der Puls gewinnt seine für das Meerschweinchen normale Frequenz und bleibt auch nach einer zweiten, von einem typischen Anfall gefolgten Injektion konstant.

Versuch 6.

Meerschweinchen Nr. 26, am 8. II. 280 g, erhält 0,3 ccm Pferdeserum subcutan. Reinjektion am 18. II. (300 g) von 0,3 ccm des gleichen, im Kühlraume aufbewahrten Pferdeserums, Atmung mit Nasenkanüle geschrieben.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	30′	Operat.	266	Ekg normal.	38
	1′	Injekt.		,, erster Anfall.	
2	2′	,,	240	,, im Typus unverändert. Herzaktion unregelmäßig. Es wechseln Pulse rascherer mit solchen langsamer Folge.	?
3	4′	,,	330	,, normal in Typus und Schlagfolge.	
4	15′	,,	315	,, der absteigende Schenkel der R-Zacke ist verlängert, so daß eine deutliche S-Zacke sich ausgebildet hat.	48
5	23′	,,	223	,, normal, wie zu Beginn.	60

Das Tier überlebt. Es handelt sich um leichte protrahierte anaphylaktische Erscheinungen. Außer unbedeutenden Veränderungen im Elektrokardiogramm ist hier ein auffallendes Verhalten der Pulsfrequenz festzustellen. Mit dem Eintritt der anaphylaktischen Erscheinungen steigt die Frequenz, doch läßt sich nicht entscheiden, ob die Zunahme als solche mit der Anaphylaxie direkt zusammenhängt, oder auf einer Aufhebung eines vorher bestandenen (Operation!) Vagusreizzustandes beruht oder drittens schließlich mit einem Erregungszustand infolge der Injektion zusammenfällt. Die später einsetzende, entsprechend dem Verlauf der übrigen Erscheinungen ebenfalls protrahiert auftretende Frequenzabnahme kann vielleicht eher als unmittelbar anaphylaktische Erscheinung gedeutet werden.

Versuch 7.

Meerschweinchen Nr. 48 am 19. II. 180 g, erhält 0,3 ccm Rinderserum intraperitoneal. Reinjektion am 1. III. (210 g) 0,3 ccm von frischem Serum (ohne Registrieruug der Atmung.)



Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz	
1	25′	Operat.	255	Ekg. normal.
2	1′ 30″	Injekt.	101	„ T-Zacke außerordentlich vergrößert. Kleinere Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge. Während der Aufnahme (24 Pulse) ist die R-Zacke 4 mal nach abwärts gerichtet und sehr klein. (Aufnahme unmittelbar nach 1. Anfall.)
	5′ 30″	„		hört die Atmung auf.
3	6′	„	77	„ R-Zacke ist doppelt so groß geworden. T wieder kleiner. Keine Irregularitäten.
—	8′	„		Auf dem Schirm unregelmäßige Herztätigkeit sichtbar.
	12′	„		Nur noch kleine Ausschläge.
	13′ 20″	„		Saitenruhe.

Bei diesem Tier, das an einem schweren Schock unter den bekannten Erscheinungen eingeht, hat unmittelbar nach dem ersten (sehr heftigen) Krampfanfall die Pulsfrequenz um mehr als die Hälfte abgenommen. Die Atembewegungen des Brustkorbes hören erst später auf, wonach die Pulsfrequenz noch weiter absinkt.

Versuch 8.

Meerschweinchen, schwarzbraun, am 5. IV. 140 g, erhält 0,3 ccm Rinderserum subcutan. Reinjektion am 15. IV. (210 g) in die freipräparierte und mit Kanüle versehene V. jug. 0,4 ccm frisches Rinderserum. In die Trachea ist ein T-Rohr eingebunden.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′	Operat.	366	Ekg normal.	93
	22′	„		Abdrosselung der Luftzufuhr.	
2	35″	Abdross.	188	Ekg: T-Zacke abwärts gerichtet, Schlagfolge sehr unregelmäßig. Die Vorhofschwankung löst sich mehrfach in mehrere kleinere Schwankungen auf.	—
	45″	„		Drosselung aufgehoben.	
3	4′ 35″	„	353	Ekg normal.	92
4	1′ 30″	Injekt.	345	Ekg: T-Zacke abwärts, sonst regelmäßiger Puls.	82
	2′ 30″	„		erster Muskelkrampf.	
5	3′ 35″	„	353	Ekg unverändert.	82
6	8′ 40″	„	313	„ unverändert, einige leichte Krämpfe während d. Aufnahme.	40 sehr oberflächlich.
7	13′ 20″	„	68	„ regelmäßiger Puls, im einzelnen Ekg regelmäßige Folge von P-, R- und T-Zacke, letztere wie bei Aufnahme 4, 5 und 6 nach abwärts.	steht.
	26′	„		Saitenruhe.	



Sektion ergab typische Lungenblähung, ferner perikardiale Blutungen. Entsprechend dem etwas protrahierten Verlauf der schweren anaphylaktischen Erscheinungen treten auch Veränderungen der Herztätigkeit relativ spät auf. Der vorangeschickte Erstickungsversuch zeigt, daß schon 35 Sekunden nach Beginn der Luftabdrosselung Veränderungen im Elektrokardiogramm (Arrhythmie und Umkehr der T-Zacke) auftreten.

Versuch 9.

Meerschweinchen Nr. 96 am 25. I. 370 g, erhält 0,2 ccm Rinderserum subcutan. Reinjektion am 6. II. (410 g) 0,2 ccm Rinderserum in freigelegte V. jug. Atmungsschreibung mit Nasenkanüle.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	30′	Operat.	330	Ekg. normal.	82
2	1′	Injekt.	130	„ R kleiner, aber alle 3 Zacken gut ausgeprägt. Während der Aufnahme 2 starke Krampfanfälle, die aber ohne Einfluß auf die Herztätigkeit zu sein scheinen.	Schreibung versagt.
3	2′	„	140 Kammer	Kammer*automatie*. Vorhofspulse nicht mit Sicherheit auszählbar. Kammer regelmäßig. R-Zacke Spitze abwärts. T stark vergrößert, aufwärts. Unter den Elektrokardiogrammen 2, die regelrechte Zackenfolge und aufwärts gerichtete R-Zacke aufweisen.	
4	4′	„	105 Kammer	Kammer*automatie* beibehalten, Vorhof wird regelmäßiger, P-Zacken können bald vor, bald hinter der R-Zacke, mitunter der T-Zacke superponiert erkannt werden. T ist kleiner als bei Aufnahme 3.	
5	5′30″	„	98 Kammer	Wie Aufnahme 4.	
6	10′50″	„	60 Kammer, 90 Vorhof	Kammer und Vorhof unabhängig voneinander in regelmäßiger Folge. R-Zacke wieder Spitze aufwärts. T: klein und abwärts.	
—	15′ bis 22′	„		Kammer stellt Tätigkeit ein. Kleine unregelmäßige Saitenausschläge.	

Sektion ergibt typischen Befund. 1 Minute nach der Reinjektion treten die ersten schweren erkennbaren anaphylaktischen Erscheinungen auf, die Pulsfrequenz nimmt in der gleichen Zeit um fast 200% ab. 2 Minuten nach der Reinjektion ist bereits Dissoziation von Vorhof und Kammer festzustellen. Die dabei auftretende Kammerautomatie bleibt bis zum Tode regelmäßig, während der Vorhof, anfangs unregelmäßig und langsamer als die Kammer schlagend, erst später regelmäßig und dann nachher rascher als die Kammer schlägt. Die im Elektrokardiogramm zum Ausdruck kommenden Herzstörungen beginnen vor



dem Aussetzen der sichtbaren Atembewegungen. Die wechselnde Richtung der R- und T-Zacken im Verlauf des Versuches sind ohne erkennbaren Zusammenhang mit dem Ablauf des Schocks.

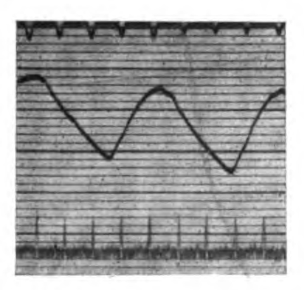


Abb. 1. Versuch 9. Aufnahme 1.

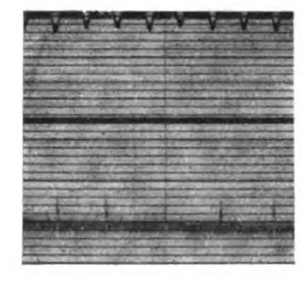


Abb. 2. Versuch 9. Aufnahme 2.



Abb. 3. Versuch 9. Aufnahme 3.

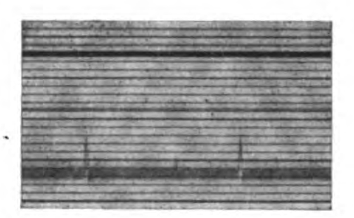


Abb. 4. Versuch 9. Aufnahme 6.

Versuch 10.

Meerschweinchen Nr. 23 am 5. II. 220 g, erhält 0,3 ccm Pferdeserum subcutan. Reinjektion am 15. II. (290 g) 0,3 ccm Pferdeserum in die freigelegte V. jug. Atmungsschreibung mittels Trachealkanüle.

Aufnahme	Zeit nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	30′ Operat.	146	Ekg. atypisch, unregelmäßige Schlagfolge, deutliche Q-Zacke, T diphasisch, erste Phase nach abwärts	43
2	1′ Injekt.	110 Kammer 160 Vorhof	Überleitungsstörung. Kammer antwortet nicht auf alle Vorhofimpulse. Es wechselt regelmäßige Schlagfolge und Serien, in denen die Kammer nur auf jeden 2. oder 3. Vorhofschlag reagiert. Im Typus des einzelnen Elektrokardiogramms kein Unterschied gegen Aufnahme 1.	30
3	2′30″ „	160	Überleitungsstörung beseitigt. Kammerschlag folgt auf jeden Vorhofschlag. Herzpausen verschiedentlich verlängert. R-Zacke ist kleiner geworden. T ist monophasisch, nach oben gerichtet. Q-Zacke fehlt. Der Typus hat sich nahezu normalisiert.	20

(Fortsetzung.)

Aufnahme	Zeit nach	Pulsfrequenz		Atmung
4	4′30″ Inj.	75 Kammer 150 Vorhof	Kammer antwortet nur auf jede 2. Vorhofskontraktion. P- R.-Intervalle ungleich, meist auffallend lang. T nach unten; R-Zacke verschieden hoch. und zwar auf lange P- R-Intervalle höhere R-Zacken als auf kurze Intervalle. R- T-Intervall immer gleich.	oberflächlich, nicht zählbar.
5	7′ „	76 Kammer 90 Vorhof	Dissoziation vollkommen. Vorhof regelmäßig. Kammer ohne erkennbare Regelmäßigkeit. T wieder diphasisch, erste Phase abwärts.	steht.
6	11′ „	30 Kammer 60 Vorhof	Wieder Halbrhythmus, durchweg regelmäßig. T sehr klein und aufwärts.	
	16′ „		Saitenruhe.	

Sektion: typischer Lungenbefund. Eine zu Beginn der Versuche bestehende. wahrscheinlich auf Vagusreizung durch die Operation beruhende Arrhythmie wird unter den ersten anaphylaktischen Erscheinungen regularisiert, daher tritt Pulsbeschleunigung auf. Mit Fortschreiten des anaphylaktischen Zustandes neue arrhythmische Bilder, die über den Halbrhythmus zur vollkommenen Dissoziation führen. Die Vorhofsfrequenz ist dauernd stärker als die Kammerfrequenz. Die Dissoziation ist vollkommen vor dem klinischen Atmungsstillstand, nach welchem das Herz unter Änderung des Elektrokardiogrammtypus in sehr langsamem Tempo wieder im Halbrhythmus schlägt.

Versuch 11.

Meerschweinchen Nr. 87 am 8. II. 270 g, erhält 0,3 ccm Pferdeserum subcutan. Reinjektion am 18. II. (320 g) 0,5 ccm Pferdeserum in die V. jug. Atemschreibung mit Trachealkanüle.

Aufnahme	Zeit nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′ Operat.	315	Ekg. normal, T: angedeutet diphasisch.	34
2	1′ Injekt.	223	Schlagfolge unregelmäßig; auf 5—6 in gleichmäßigem Abstand folgende Herzschläge folgt längere Pause. Typ des Elektrokardiogramms normal.	39, unregelmäßig.
3	3′ „	136 Kammer 146 Vorhof	Kammer antwortet nicht auf jeden Vorhofimpuls. P—R-Intervall wechselnd. R-Zacken viel kleiner geworden. T doppelt so groß wie bei 2, aber einphasisch nach aufwärts. Starke Krämpfe.	oberflächlich, nicht auszählbar.
	3′50″ „			steht.
4	4′30″ „	103 Kammer	Dissoziation vollkommen. (Vorhof infolge unscharfer Saiteneinstellung nicht auszählbar.)	



(Fortsetzung.)

Aufnahme	Zeit nach	Pulsfrequenz		Atmung
5	6′ Injekt.	94 Kammer 145 Vorhof	Kammer und Vorhof, unabhängig voneinander, in regelmäßiger Folge. R unverändert. T viel kleiner und abwärts.	
6	10′ „	69 Kammer 110 Vorhof	Außer Frequenzabnahme keine Veränderung.	
	16′ „		Herzstillstand.	

Sektion: typischer Befund. Der Versuch entspricht dem vorhergehenden fast vollkommen. Die vor dem Versuch für das Meerschweinchenherz normale Frequenz sinkt im Anfall ab; es bilden sich Überleitungsstörungen aus, die unter stetem Sinken der Pulsfrequenz, zur vollkommenen Dissoziation und schließlich zum Herzstillstand führt.

Versuch 12.

Meerschweinchen „X“ am 29. III. 280 g, erhält 0,3 ccm Hammelserum subcutan. Reinjektion am 7. IV. (315 g) 0,4 ccm Hammelserum. Atmung mit Nasenkanüle geschrieben.

Aufnahme	Zeit nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′ Operat.	315	Ekg. normal	60
2	2′ Injekt.	160	Starke Unregelmäßigkeiten, schwerer Krampfanfall während d. Aufnahme	Kanül. verstopft
3	3′40″ „	110	Beginnende Überleitungsstör. läßt sich an einem Puls, bei dem das P—R-Intervall 4 mal so lang ist als bei den übrigen, erkennen. Elektrokardiogramm im Typus nicht verändert. T-Zacke etwas größer als bei Aufnahme 1 und 2.	
	5′30″ „			steht
4	6′30″ „	60 Kammer 110 Vorhof	Dissoziation vollkommen. Beide Herzteile schlagen regelmäßig. P- und T-Zacke angedeutet diphasisch. Erste Phase aufwärts, zweite kleiner.	
5	12′30″ „	50 Kammer	Vorhof bei unscharfer Saiteneinstellung nicht zu zählen. Kammerelektrokardiogramm atypisch. Große R-Zacke, an deren absteigenden Schenkel sich die T-Zacke bereits auf halber Höhe anschließt. (Pause)	

8*



(Fortsetzung.)

Aufnahme	Zeit nach		Pulsfrequenz		Atmung
6	20′	Injekt.	35 Kammer 64 Vorhof	Wie 5. Kammerelektrokardiogramm weiter verändert. R- und T-Zacke erscheinen nahezu als eine diphasische Schwankung. (Pause)	
	26′	„		Nur noch Vorhofflimmern.	
	29′30″	„		Saitenruhe.	

Typischer Sektionsbefund. Nach sehr rasch einsetzenden Krampferscheinungen sinkt der Puls um die Hälfte. Vor Atmungsstillstand weiteres Fallen der Frequenz. Überleitungsstörungen und Typusveränderungen des Elektrokardiogramms treten erst ein, als die Atmung deutlich flacher geworden ist.

Versuch 13.

Meerschweinchen Nr. 84, 15. IV. 250 g, Trachea freigelegt, T-Kanüle eingebunden. Das eine Ende mit Quetschhahn und Gummischlauch armiert, das andere zum Marey.

Aufnahme	Zeit nach		Pulsfrequenz	
1	15′	Operation	326	Ekg. normal.
2	2′ 10″	Luftabschluß	120	Vorhofzacke nicht erkennbar. R- spitz, nach unten (!); eine an dem aufsteigenden Schenkel anschließende Q-Zacke gut ausgeprägt. Steile spitze T-Zacke.
	3′	„		Atmungsstillstand.
3	3′ 50″	„	105 Vorhof 90 Kammer	Dissoziation, mit Ausnahme von 2 oder 3 Kammerpulsen, die offenbar auf den Vorhofsreiz antworten. Dieser regelrechte Ablauf der Herzkontraktion tritt jedesmal dann ein, wenn eine größere Pause zwischen den Kammersystolen vorausgegangen ist.— R-Zacke wieder aufwärts, sie ist in den Fällen, wo sie in regelrechtem Abstand auf P-Zacke folgt, größer als bei den automatischen Kammersystolen. T stets gleich, sehr steil und spitz.
	5′	„		Versuch künstlicher Atmung ohne Erfolg.
	11′	„		0,2 ccm Lobelin intravenös.
4	14′	„	130 Vorhof 33 Kammer	Dissoziation vollkommen. Beide Herzteile regelmäßig. P und R diphasisch. Die erste niedrigere Phase der R-Zacke geht nach oben, die 2. — ebenso steil und kurz — größere nach unten. An die nunmehr träger verlaufende, aber immer noch außergewöhnlich spitze T-Zacke schließt sich eine kleine diphas. Nachschwank. an.
	18′	„		Exitus.

Sektion kein besonderer Befund. — Bei noch vorhandener Thoraxatmung tritt 2 Minuten nach *Luftabschluß* bereits Veränderung im Elektrokardiogramm auf. Die Veränderungen bezüglich Frequenz und Koordination der einzelnen Herzteile sind die *gleichen* wie im schweren *anaphylaktischen Zustand.*

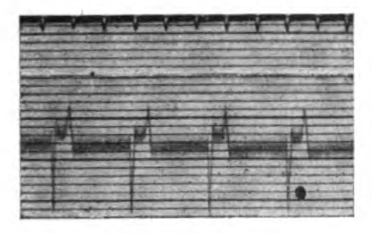


Abb. 5. Versuch 13. Aufnahme 2.

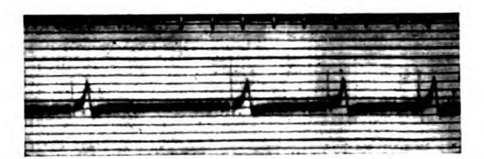


Abb. 6. Versuch 13. Aufnahme 3.

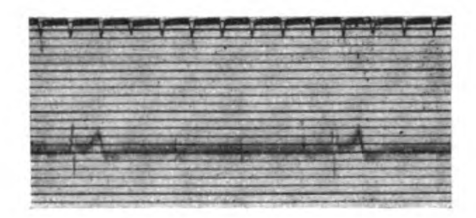


Abb. 7. Versuch 13. Aufnahme 4.

Versuch 14.

Meerschweinchen Nr. 47 am 25. II. 250 g. Tracheotomie, T-Kanüle.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz	
1	20′	Operation	286	Ekg. normal.
	23′	„		Luftabschluß.
2	3′	Luftabschl.	32 Kammer 64 Vorhof	Halbrhythmus. T-Zacke abwärts gerichtet, Atmung steht.
3	4′ 25″	„	32 Kammer 64 Vorhof	Halbrhythmus unverändert. Im Elektrokardiogramm: R-Zacke größer. T wieder aufwärts und größer als zu Beginn des Versuchs.
4	7′	„	31 Kammer 62 Vorhof	Überleitungsstörung unverändert. Das P-R-Intervall nahezu um das Doppelte vergrößert. T wiederum größer, fast so hoch wie R.
	11′	„		Saitenruhe.

Auch bei diesem Tier treten kurz nach der *Sperrung der Luftzufuhr* Überleitungsstörungen und Veränderungen im Typus des Elektrokardiogramms auf, wie sie bei den *reinen Anaphylaxie*versuchen beobachtet wurden.

Versuch 15.

Meerschweinchen „y" am 29. III. 200 g, erhält 0,3 ccm Hammelserum subcutan. Reinjektion am 9. IV. (220 g) 0,4 ccm Hammelserum in die freigelegte V. jug. Atmungsschreibung mit T-Rohr in der Trachea. Vor Reinjektion 0,4 ccm 25 proz. Urethan intravenös.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	18′	Operation	273	Ekg normal.	66
	20′	„		0,2 ccm 25 proz. Urethan intravenös.	
	27′	„		0,2 ccm 25 proz. Urethan intravenös.	
2	10′ 30″	Injektion	295	Ekg unverändert.	
	12′	„		Hammelseruminjektion.	63
3	1′ 30″	„ (Ser.)	286	Ekg unverändert. Während Aufnahme leichte Krämpfe.	106 unregelm.
4	9′ 30″	„	260	„ unverändert, Versuch abgebroch.	47

Bei einem narkotisierten Tier verlaufen die anaphylaktischen Erscheinungen leicht. Am Herzen wie bei Versuch 3 und 4 keine Veränderungen.

Versuch 16.

Meerschweinchen Nr. 75 am 12. IV. 430 g, erhält 0,3 ccm Rinderserum intraperitoneal. Reinjektion am 25. IV. (435 g) in die freigelegte V. jug. 0,5 ccm frisches Rinderserum. Atmungsschreibung mit T-Rohr in Trachea.

Aufnahme	Zeit	nach	Pulsfrequenz		Atmung
1	20′	Operat.	210	Ekg. normal.	68
				1 mg Ergotamin intravenös.	
2	30″	E.-Injekt.	360 (!)	Ekg. unverändert.	195 (!) unregelmäßig.
3	25′	„	360	T-Zacke abwärts. Sonst keine Veränderungen.	165
	26′	„		Serumreinjektion.	
4	1′	S. Injekt.	360	Ekg. wie bei Aufnahme 3, starke Muskelkrämpfe.	188
5	3′	„	348	„ unverändert.	30, flach. krampfhaft. steht.
	4′	„			
6	4′10″		90 Kammer 162 Vorhof	Vollkommene Dissoziation. Beide Herzteile unregelmäßig. Kammerelektrokardiogramm atypisch. T-Zacke schließt sich als breite Zacke unmittelbar an das 1. Drittel des absteig. Schenkels der R-Zacke an.	
7	6′	„	84 Kammer	Vorhofzacke nicht erkennbar. R u. T sind zu einer Zacke verschmolzen. An einen steil ansteigenden Schenkel schließt sich eine scharfe Spitze bildend, dann breit träge zur Abszisse lauf. die T-Zacke an.	
	9′	„		Saitenruhe.	



Anaphylaxie nach vorausgegangener, das Herz und die Atmung beschleunigender *Ergotamin*injektion. Unter manifesten anaphylaktischen Erscheinungen bleibt der Puls länger als in anderen Versuchen auf der Höhe der Frequenz, während die Atmung um das 6fache langsamer wird. Erst nach Atemstillstand wird der Puls wie gewöhnlich langsamer unter gleichzeitiger Veränderung der Herztätigkeit, was die Koordination und die Regelmäßigkeit betrifft.

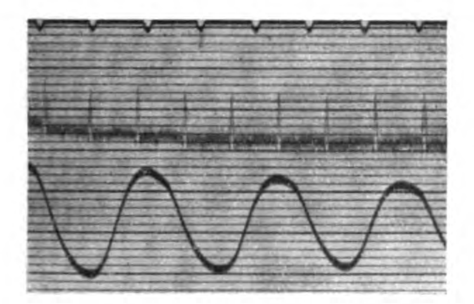


Abb. 8. Versuch 16. Aufnahme 3.

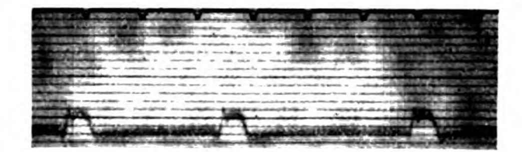


Abb. 9. Versuch 16. Aufnahme 6.

Zusammenfassend ergibt sich, daß Veränderungen der Herztätigkeit nur bei denjenigen Tieren auftreten, bei denen es zu schweren anaphylaktichen Schockerscheinungen kommt. Bei leichteren anaphylaktischen Symptomen, wie Muskelkrämpfen, Atemstörungen, bleibt die Herztätigkeit unbeeinflußt. Im einzelnen werden bei den letal endenden Fällen in den ersten Minuten nach der Reinjektion, im Anschluß an die ersten Muskelkrämpfe, Überleitungsstörungen gefunden, die allmählich, manchmal über den Halbrhythmus, zur vollkommenen Dissoziation der Vorhofs- und Kammertätigkeit führen, wobei die Vorhofsfrequenz bis zum Tode des Tieres größer als die der Kammer ist. Der Vorhof schlägt dabei immer regelmäßig, die Kammer in einigen Versuchen unregelmäßig. Die Kammerelektrogramme zeigen während des Herzblocks meistens einen atypischen Ablauf, der sich in der Hauptsache auf die T-Zacke beschränkt, indem diese z. T. größer wird, z. T. mit der Spitze nach abwärts gekehrt erscheint. Ob der unvollkommene Herzblock, wie vielfach, u. a. von *A. Hoffmann*, angenommen wird, auf einer Verlangsamung der Reizleitung beruht, oder ob eine Abschwächung des Reizes und Erregbarkeitsverminderung der contractilen Muskulatur, wie *H. Straub* glaubt, die Ursache ist, läßt sich auch in den vorstehenden Versuchen nicht entscheiden, zumal auffallenderweise in zwei Versuchen kurz vor dem Tode des Tieres aus dem vollkommenen Herzblock sich ein Alternans wieder entwickelte. Auf die Anschauung, daß die Koordinationsstörung auf einer verminderten Irritabilität und Contractilität des Herzmuskels beruht, würden die Befunde *Auers* hinweisen, der entsprechende Veränderungen des Herzmuskels an Kaninchen fand, die anaphylaktisch eingingen.

Über Änderungen in der Frequenz der Herztätigkeit berichten *Biedl* und *Kraus*, daß sie bei Meerschweinchen bei Verwendung geringer Serumdosen nach Eintritt kompletter Lungenblähung kleine und frequente Herzpulse beobachtet haben. Absolute Zahlenwerte werden nicht gegeben. Es muß deshalb dahingestellt bleiben, ob diese Tachykardie eine Erhöhung gegenüber dem schon normalerweise sehr hohen Meerschweinchenpuls (360—380) darstellt.

Wir haben in unseren Versuchen bei den nicht tödlich verlaufenen Fällen von leichten Schockerscheinungen überhaupt keine wesentlichen Frequenzunterschiede gesehen, abgesehen von den Tieren (z. B. Versuch 5), die vor der Reinjektion ganz offensichtlich unter einer Vagusreizwirkung standen und dadurch einen gegenüber der Norm erheblich verlangsamten Puls aufwiesen. Bei den schweren, tödlich verlaufenen Fällen ist das Ergebnis ebenfalls einheitlich: die Pulsfrequenz sinkt regelmäßig mit dem Einsetzen der Krämpfe rapide ab und beträgt meist schon 1—2 Min. nach der Injektion nur noch 50% der Norm. Niemals wird nach diesem Abfall der Pulsfrequenz eine nachträgliche Zunahme festgestellt. Vielmehr sinkt der Puls mit der weiteren Ausbildung der anaphylaktischen Vergiftung ständig langsam weiter ab.

Man könnte daran denken, daß durch die Versuchsanordnung vor der Reinjektion — Aufspannen der Tiere, dauernde Rückenlage, Freilegung der Venen — das Herz erregt wird und so die Pulsfrequenz gegenüber der Norm erhöht ist und dadurch eine anfängliche Pulssteigerung nach der Reinjektion der Beobachtung entgeht. Wir haben deshalb in einem unserer Versuche vor der Reinjektion Ergotamin eingespritzt, in der Erwartung, dadurch eine evtl. Erregung des Sympathicus zu beseitigen. Dabei hat sich herausgestellt, daß durch die Versuchsanordnung anscheinend der Sympathicus nicht abnorm erregt wird. Denn es zeigt sich, daß die Pulsfrequenz an sich noch einer Steigerung fähig ist. Da im übrigen dieser Versuch den anderen Fällen schwerer Anaphylaxie entsprechend verläuft, darf man wohl annehmen, daß der plötzliche Abfall der Pulsfrequenz zum Bilde der Anaphylaxie des Meerschweinchens gehört.

Es erhebt sich nun die Frage: Sind die beschriebenen Herzerscheinungen spezifisch anaphylaktischer Natur? Die elektrographischen Bilder ergeben dafür keinen Anhaltspunkt. Die Veränderungen in Frequenz, Typus und Ablauf der Herztätigkeit sind uns von den verschiedensten pathologischen Zuständen des Kreislaufs bekannt. Keine Veränderung spricht für eine der Anaphylaxie spezifische Alteration. Dagegen erhält man im Elektrokardiogramm genau die gleichen Bilder wie bei der Anaphylaxie, wenn man bei einem Tier durch Absperrung der Luftzufuhr eine Asphyxie herbeiführt, wie wir es in Versuch 8, 13 und 14 getan haben.



Es folgt daraus, daß die bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens beobachteten Herzstörungen keine primären, spezifisch anaphylaktischen sind, sondern als sekundäre Folge der Erstickung gedeutet werden müssen. Und zwar handelt es sich dabei, wie die Erstickungsversuche zeigen, um die Folgen der mangelhaften Sauerstoffzufuhr zum Herzen, nicht etwa um eine räumliche Beengung des Herzens durch die geblähten Lungen.

Literaturverzeichnis.

Auer und *Lewis*, Journ. Americ. med. assoc. 1909. — *Biedl* und *Kraus*, Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsforsch. Jena 1911, S. 255. — *Braun*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 37. — *Hecht* und *Wengraf*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**, 271. 1914. — *Hoffmann, A.*, Lehrbuch der Erkrankungen des Herzens usw. Wiesbaden 1920. — *Oppenheimer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922. — *Robinson* und *Auer*, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1, 383. 1913. — *Straub, H.*, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **123**, 403.



(Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke und dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B. [Direktoren: Professor *Kahler*, Geheimrat *Straub*].)

Elektrophysiologische Untersuchungen an der Kehlkopfmuskulatur.

Von

Professor Dr. **Karl Amersbach,**
Oberarzt der Klinik.

Mit 8 Kurven im Text.

(Eingegangen am 24. Februar 1922.)

Rehn[1]) hat gezeigt, daß die Ableitung von Aktionsströmen der Muskulatur durch Nadelelektroden, die in den zu prüfenden Muskel eingestochen werden, ebenso gut, bzw. besser, wie mit unpolarisierbaren Elektroden möglich ist. Die Elektroden mußten nur chemisch unangreifbar sein und deshalb aus Edelmetall (Platin) hergestellt werden.

Die großen Vorzüge der punktförmigen Ableitung direkt aus der Muskelsubstanz gegenüber der flächenhaften Ableitung von der Haut wurden auch später von *W. Trendelenburg*[2]), der den Nachteil der Polarisierbarkeit der Elektroden dem gegenüber als geringfügig ansieht, hervorgehoben.

Die Verwendung nadelförmiger, also kleiner, punktförmig ableitender Elektroden war die Voraussetzung für die technische Durchführbarkeit des Versuchs an kleinen Muskeln.

So auch an der Kehlkopfmuskulatur im engeren Sinne, den Stimmbandbewegern.

Ein in Anlehnung an die äußere Form endolaryngealer Elektroden konstruiertes Instrument diente den ersten Versuchen. Die Elektrode ist so konstruiert, daß sie sowohl zur direkten, als zur indirekten Laryngoskopie verwendet werden kann. Die ersten Versuche wurden mit einfachen Stahlnadeln, die späteren mit vergoldeten Stahlnadeln ausgeführt, wobei diese durch Eintauchen in flüssig gemachten Hartparaffin bis auf die äußere Spitze gut isoliert wurden.

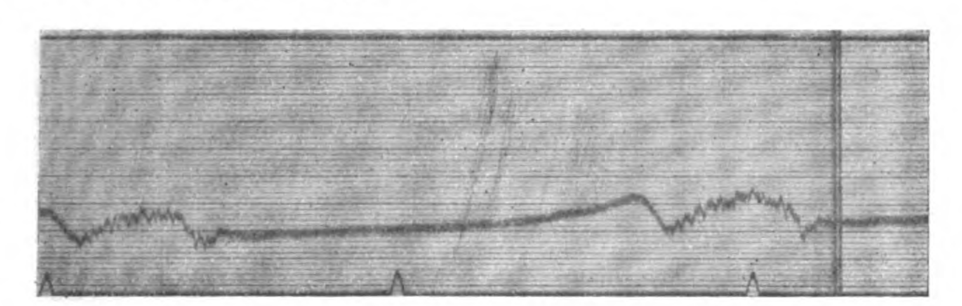
Der Abstand zwischen beiden Elektroden betrug etwa 4 mm. Es wurden jeweils tunlichst in der Längsrichtung, entsprechend dem Faserverlauf des Muskels eingestochen, beim Stimmband also in der Längsrichtung des Stimmbandes.

Als Versuchstiere wurden Hunde in Morphium-Äther-Narkose verwandt.

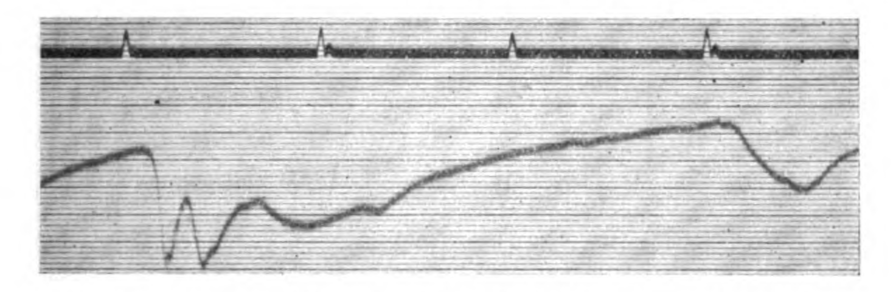


Kurve 1 zeigt den Aktionsstromrhythmus des M. thyreoarythenoideus internus s. vocalis bei der Exspiration, während welcher das Tier regelmäßig einen pfeifenden Ton hören ließ.

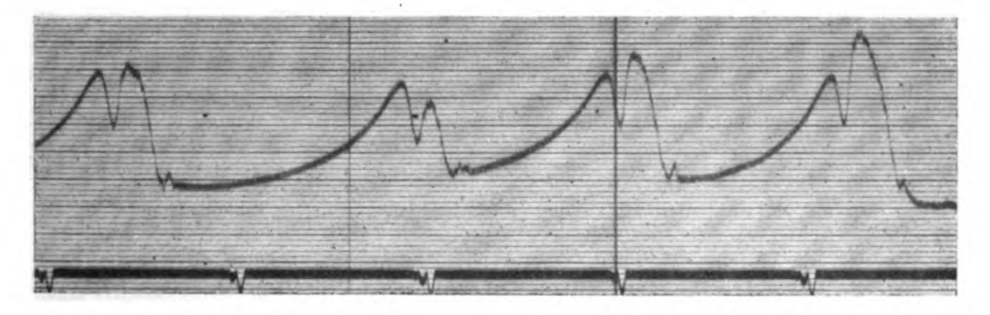
Bei einem zweiten Versuche wurde dem gleichen Tier der rechte N. rekurrens freigelegt und nahe der Clavicula vorsichtig mit einem Catgutfaden angeschlungen.



Kurve 1. Aktionsstromrhythmus vom M. vocalis (Hund).



Kurve 2. Aktionsstromrhythmus vom M. vocalis (Hund). N. recurrens freigelegt.



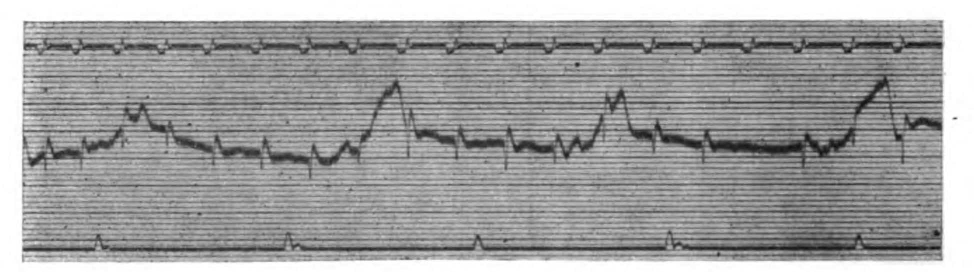
Kurve 3. Aktionsstromrhythmus vom M. vocalis (Hund). N. recurrens nicht freigelegt.

Die Besichtigung des Larynx bewies die freie Beweglichkeit beider Stimmbänder, so daß eine nennenswerte Läsion des Nerven bei der Freilegung ausgeschlossen werden konnte.

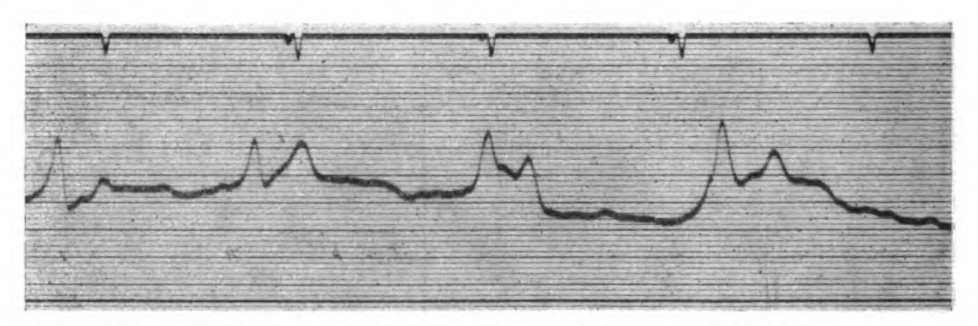
Kurve 2 zeigt den Aktionsstromrhythmus des rechten, Kurve 3, des linken Stimmbandes (bei letzterem war der Recurrens nicht freipräpariert).



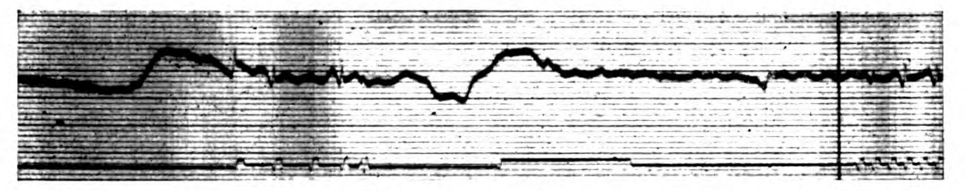
Es wurde nun zunächst durch eine an den im übrigen intakten rechten Recurrens angelegte Elektrode der Nerv gereizt. Kurve 4 zeigt die jeder Reizung entsprechenden Aktionsströme, *untermischt* mit den bei jeder Expiration durch die natürliche Innervation (Phonation) gegebenen Aktionsstromrhythmen.



Kurve 4. Aktionsstromrhythmen M. vocalis (Hund). Natürliche Innervation und Schließungsreize.



Kurve 5. M. vocalis (Hund). Recurrens unterbunden. Natürliche Innervation ausgeschaltet.



Kurve 6. M. vocalis (Hund). Recurrens unterbunden. Einzelne Schließungsreize.

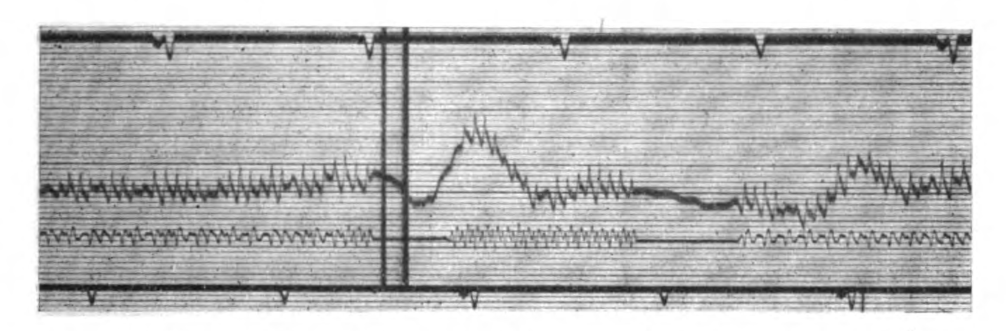
Der N. recurrens wird nunmehr zentral unterbunden, worauf, wie die Kurve 5 zeigt, keine Aktionsströme sich mehr am Saitengalvanometer nachweisen ließen, d. h. die natürliche Innervation schwindet.

Die jetzt peripher von der Unterbindung vorgenommene Reizung des Nerven mit Strömen von verschiedener Frequenz und Stärke läßt in Kurve 6 und 7, die der variierten Reizfrequenz vollkommen synchronen, doppelphasigen Aktionsströme deutlich erkennen. Sobald die Reizung aussetzt, kommt die Saite vollständig zur Ruhe (vgl. Kurve 7).

Der Recurrens wird nun auch peripher von der Elektrode unterbunden, worauf die Nervenreizung sofort wirkungslos wird und auch keine Stromschleifen entstehen.

Die zur Kontrolle in der Nähe der Nervenreizstelle ins Gewebe versenkte bzw. der Haut aufgelegte Elektrode vermag auch bei stärksten Reizen keine Stromschleifen zu erzeugen, die sich am Saitengalvanometer bemerkbar machten.

Die Prüfung ergibt bei dem gleichen Versuchstier zwei Monate nach der Unterbindung das Fehlen jeglichen Aktionsstroms in der Muskulatur der gelähmten (rechten) Kehlkopfhälfte. Die nicht gelähmte Seite zeigt wieder, wie in Kurve 1 die Aktionsströme des M. vocalis während der von einem pfeifenden Ton (der nur dieses Mal in der tieferen Narkose schwächer ist), begleiteten Exspiration. Ebenso gelingt die Wiedergabe der Aktionsstromrhythmen vom Musculus cricoarythaenoideus lateralis,



Kurve 7. M. vocalis (Hund). N. recurrens unterbunden. Schließungsreize von verschiedener Frequenz und Stärke. Synchrone doppelphasige Aktionsströme.

der vom Rec. piriformis aus angestochen wird. Die Ableitung von dem an sich schwer erreichbaren Musculus cricoarythaenoideus posticus gelingt nicht in einwandfreier Weise. Die anatomische Lage des Muskels an der Hinterfläche der Ringknorpelplatte erschwert das Einstechen der Elektrode sehr. Überdies ist der Muskel durch die Pharynxmuskulatur überlagert. Indessen ist anzunehmen, daß die technischen Schwierigkeiten zu überwinden sind.

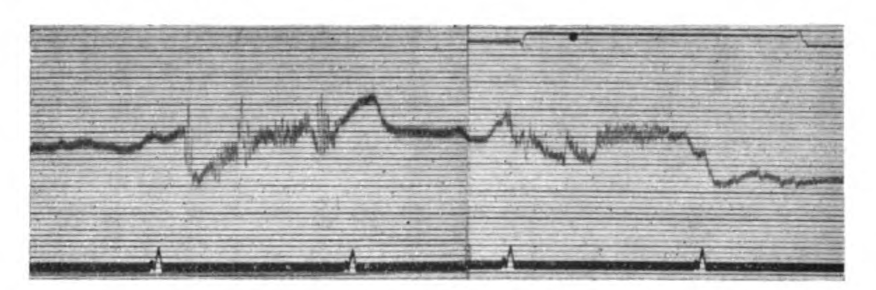
Das vorliegende Experiment zeigt jedenfalls einwandfrei, daß die Ableitung der Aktionsströme von den Kehlkopfmuskeln (M. vocalis) und cricoarythaeoideus lateralis) mit (polarisierbaren) Einstechelektroden möglich ist.

Der Rhythmus des M. vocalis scheint ungefähr 50 in der Sekunde zu betragen (*Piper*). Beim M. lateralis ist die Frequenz höher.

Die bisher beim Menschen, teils mit Einstechelektroden (mit ausdrücklicher Einwilligung der vorher genau unterrichteten Untersuchten), teils mit Aufsatzelektroden vorgenommenen Versuche sind vorläufig

noch nicht eindeutig genug, um bestimmte Schlußfolgerungen zu rechtfertigen. Bei aseptischer Handhabung ist der Einstich in das Stimmband sowohl wie in den Rec. piriformis vollkommen unbedenklich, da nicht nur bei dem durch zahlreiche direkte Larynxuntersuchungen abgehärteten Kehlkopf unseres Bronchoskopiephantoms, sondern auch bei den anderen Untersuchten keine nenenenswerte Reaktion beobachtet wurde.

Es tritt lediglich gelegentlich eine leichte Heiserkeit auf, die aber nach kurzer Zeit wieder abklingt.



Kurve 8. M. vocalis (Mensch). Aktionsstromrhythmus bei der Phonation des Vokales „e".

Kurve 8 zeigt den Aktionsstromrhythmus des menschlichen M. vocalis vom normalen Kehlkopf. Die Aufnahmen einiger Fälle von inkompletter Recurrenslähmung mit sog. neuroparalytischer Medianstellung *scheinen* eine Dauerinnervation des M. vocalis der gelähmten Seite aufzuweisen. Es muß diese Beobachtung indessen vorläufig mit aller Reserve wiedergegeben werden. Sie stünde freilich in gewissem Sinne im Einklang mit der Annahme einer Adduktorenkontraktur bei isolierter Posticusschädigung.

Die wiedergegebenen Versuche stellen lediglich ein vorläufiges Ergebnis dar, das bisher zur Klärung des Recurrensproblems noch keine Verwertung finden kann, doch ist zweifellos ein Weg gegeben, in dessen Verfolg die Klarstellung verschiedener Einzelfragen des Problemes erwartet werden darf.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Freiburger wissenschaftlichen Gesellschaft durchgeführt, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Piper, H.*, Elektrophysiologie menschlicher Muskeln. Springer, Berlin 1922. — [2]) *Rehn, E.*. Elektrophysiologie krankhaft veränderter menschlicher Muskeln. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 44, 1921 und Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **162**, H. 3 u. 4. — [3]) *Trendelenburg, W.*, Zur Methodik der Untersuchung von Aktionsströmen. Zeitschr. f. Biol. **74**. — [4]) *Amersbach*, Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 18, 1922.



(Aus der operativen Abteilung des Physiologischen Institutes der Universität Berlin.)

Über experimentelle Erzeugung epileptischer Anfälle durch dosierte Starkstromenergie. Einfluß von Maßnahmen pharmakologischer, chirurgischer und serologischer Art auf die künstlich erzeugte Epilepsie.

Von

Erich Schilf,
Assistent des Instituts.

(*Eingegangen am 9. März 1922.*)

Inhalt.

A. Einleitung (S. 127).
B. Methode (S. 131).
C. Versuchsergebnisse.
 1. Beschreibung des Anfalles und Bestimmung des Reizschwellenwertes (S. 134).
 2. Einfluß therapeutischer Art auf die künstlich erzeugte Epilepsie
  a) einmalige Bromgabe (S. 135).
  b) mehrmalige Bromgaben (S. 135).
  c) Herausnahme einer Nebenniere (S. 137).
  d) Die antiepileptische Serumsubstanz von Held (S. 138).
D. Theoretisches.
 1. Zur Methode (S. 140).
 2. Zu den Versuchsergebnissen (S. 142).
E. Zusammenfassung (S. 143).

A. Einleitung.

Durch Anteilnahme an Versuchen, die von Herrn Professor *Gildemeister* auf der physikalischen Abteilung des Institutes über den Einfluß starker Wechselströme auf den tierischen Organismus gemacht wurden, hatte ich Gelegenheit, diese Stromart dazu zu benutzen, bei Hunden epileptische Anfälle durch Hirnreizung ohne Eröffnung der Schädelhöhle hervorzurufen. Der Zweck war, den Einfluß verschiedener Maßnahmen chirurgischer[1]) und serologischer[2]) Art auf die Epilepsie zu studieren.

---

[1]) *H. Fischer*, 1. Ergebnisse zur Epilepsiefrage. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. **56**, 106. 1920. 2. Zum Ausbau der tierexperimentellen Forschung in der Psychiatrie. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **48**, 181. 1920.

[2]) *W. Held*, Die neue Serumtherapie der Epilepsie. Neurol. Centralbl. 1920. Nr. 18, S. 1.

Der Gedanke auf dem unblutigen Wege mittels des elektrischen Stromes künstlich epileptische Anfälle hervorzurufen, ist schon im Jahre 1903 von *Batelli*[1]) aufgegriffen worden. Er legte die Elektroden einer Wechselstromleitung auf den Kopf und in die Mundhöhle des Tieres und erhielt bei kurzdauerndem Stromschluß einen Anfall. *Samaja*[2]) benutzte die gleiche Methode mit einer anderen Elektrodenanordnung zum Studium der Lokalisation der Hirnzentren, die zum Auftreten tonischer bzw. klonischer Krämpfe in Beziehung stehen.

Weiter hat *Jellinek*[3]) vor zwei Jahren die Beobachtung gemacht, daß junge Katzen bei Durchströmung mit Gleichstrom keinen Anfall erlitten, dagegen bei Anwendung von Wechselströmen unter geeigneten Bedingungen in Krämpfe verfielen. Neu und auffallend war bei *Jellinek* die Stromzuführung: er legte die blanken Ableitungsdrähte eines auf ungefähr 40 Volt gespannten Wechselstromes auf die Bindehaut beider Augen.

Die Möglichkeit, unter Vermeidung der Trepanation bei einem Versuchstier einen epileptischen Anfall hervorzurufen, ist nach dem eben Gesagten vorhanden. Es kann sich also nur noch darum handeln, die elektrische Reizgröße zu messen und gegebenenfalls zu verändern. Denn es müssen, wenn man sich ein Urteil über den Heilwert einer Epilepsiebehandlung bilden soll, die Reizgrößen bekannt sein, die vor und nach der Behandlung zur Erzeugung eines Anfalles notwendig sind. Aus dem Unterschiede der angewendeten Reize ist man in der Lage, den Einfluß einer therapeutischen Einwirkung festzustellen. Natürlich muß man sich darüber klar sein, daß die künstlich erzeugte Epilepsie nicht ohne weiteres mit der klinisch bekannten Form dieser Krankheit gleichgestellt werden kann.

Untersuchungen ähnlicher Art sind schon 1882 ebenfalls mit einer elektrischen Reizmethode des Hirns ausgeführt worden. Da sie für die vorliegende Mitteilung von Wert sind, müssen sie hier näher erörtert werden.

Als *Fritsch* und *Hitzig*[4]) in ihrer klassischen Arbeit über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns mitteilten, daß man mittels elektrischer Hirnreizung bei den Versuchstieren durch Vergrößerung der Reizstromstärke einen epileptischen Anfall erzeugen könne, regte diese

---

[1]) Angeführt nach *Boruttau* und *Mann*. Handbuch der ges. med. Anwendungen der Elektrizität Bd. 1, S. 550.

[2]) *Nino Samaja*, Le siège des convulsions épileptiformes toniques et cloniques. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Séances du 27. X. 1903, S. 673.

[3]) *St. Jellinek*, Elektropathologische Versuche mit Gleichstrom. Med. Klinik 1920, Nr. 44, S. 1128.

[4]) *G. Fritsch* und *E. Hitzig*, Über die elektrische Erregbarkeit des Großgehirns. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1870, S. 300.



Tatsache zu experimentell-pathologischen Forschungen an. Hierzu gehören die Untersuchungen von *Albertoni*[1]) in Genua.

Der Autor stellte darin bei Hunden nach der Schädeleröffnung in der Gegend der psychomotorischen Zone einer Seite zuerst die Schwelle der elektrischen Reizgröße fest, bei der das Tier gerade einen epileptischen Anfall bekam. Der Abstand der primären von der sekundären Rolle eines *du Bois-Reymond*schen Induktoriums war ihm das Maß der Reizgröße, ohne daß allerdings die Zeit der Stromdauer näher berücksichtigt wurde. Darauf erfolgte die Verabreichung der pharmakologischen Präparate, von denen der Autor sich eine Änderung der elektrischen Ansprechbarkeit für epileptische Anfälle versprach. Beim Bromkalium dauerte diese Behandlung einige Wochen, so daß die Wunde verheilte. Nachdem durch tägliche Bromgaben von 1—4 g eine gewisse Bromsättigung des tierischen Organismus eingetreten war, schritt *Albertoni* erneut zu einer Untersuchung der elektrischen Reizschwelle, nach deren Überschreiten ein neuer epileptischer Anfall erfolgt. Natürlich war hierzu eine zweite Trepanation desselben Hundes notwendig, die der Verfasser an der anderen Schädelseite in der Gegend der psychomotorischen Zone ausführte. *Albertoni* konnte dann feststellen, daß Bromkalium in großen, aber noch nicht vergiftenden Gaben bei täglicher Darreichung diese elektrische Schwelle in hohem Maße heraufsetzt. Aber auch eine einzige große Bromkaliumdosis könne, sagt er, eine meßbare Wirkung im Sinne einer Verminderung der Ansprechbarkeit der Hirnrinde für einen elektrischen Reiz mit anschließendem Krampf zur Folge haben.

22 Jahre nach diesem Erscheinen der Mitteilung von *Albertoni* haben *Bikeles* und *Zbyszewski*[2]) in Lemberg dieselben Versuche an Hunden wiederholt. Sie benutzten die gleiche Methode der elektrischen Hirnreizung nach Eröffnung der Schädelhöhle, wie sie *Fritsch* und *Hitzig* zum erstenmal veröffentlicht hatten. *Bikeles* und *Zbyszewski* vermieden bei ihren Messungen eine Ungenauigkeit, die von *Albertoni* begangen war: Sie gaben die Zeit der Stromdauer an, während der der Reizstrom geschlossen war. Diese Zeit muß bei vergleichenden Messungen (gleiche Frequenz des Induktionsstromes vorausgesetzt) natürlich immer dieselbe sein; denn sonst ist die Energie, die bei der elektrischen Hirnreizmethode bis zu einem gewissen Grade das Maß der Reizgröße sein wird

---

[1]) *B. Albertoni*, Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Großhirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 248. 1882.

[2]) *Bikeles* und *Zbyszewski*, Über die Erregbarkeit der Großhirnrinde und Auslösbarkeit von Rindenepilepsie unter Einfluß von Schlafmitteln wie nach Verabreichung größerer Bromgaben. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 235. 1914.

und eine Funktion der Zeit darstellt, eine nicht bestimmbare Größe. *Bikeles* und *Zbyszewski* kommen unter anderem zu dem gleichen Resultat, daß „mäßige Bromgaben bei der Verabreichung derselben durch eine Reihe von Tagen sich wirksam zeigen". Sie konnten dagegen die Beobachtung von *Albertoni* nicht bestätigen, daß eine einmalige Bromgabe eine Änderung der Schwelle der Auslösbarkeit von Rindenepilepsie zur Folge habe.

In den beiden soeben angeführten Arbeiten wurde experimentell am Tier bewiesen, was schon lange Allgemeingut der ärztlichen Erfahrung war. Die von den Autoren angegebene Methode genügt wohl auch jetzt noch allen Ansprüchen, die an Versuche dieser Art gestellt werden müssen, wenn man nur einwandfreie Versuchsergebnisse als Grundlage eines Urteils berücksichtigt. Es wird die Reizgröße in relativem Wert nach Maß und Zahl ausgedrückt. Alle anderen Methoden zur Erzeugung eines epileptischen Anfalles sind hierzu kaum so geeignet wie die elektrische Methode. Ich hätte diese Methode benutzen können, wenn es mir nicht möglich erschienen wäre, die Beobachtung von *Batelli* und *Jellinek* in quantitativer Hinsicht zu verwerten. Die Methode von *Albertoni* und den Lemberger Autoren hat immer eine Operation zur Grundlage. Diese Operation muß aseptisch ausgeführt werden, wenn die Untersuchung wie beim Bromkaliumversuch sich auf Tage und Wochen erstreckt. Dazu kommt, daß man im allgemeinen nicht in der Lage ist, den Einfluß einer Trepanation auf die Ansprechbarkeit des Gehirns für künstlich erzeugte epileptische Anfälle anzugeben. Gelingt es jedoch, zur Erzeugung eines epileptischen Anfalles ein elektrisches Reizverfahren auszuarbeiten, welches die Trepanation erspart, aber dieselbe Abstufbarkeit und Genauigkeit besitzt, wie die Methode von *Albertoni* und den Lemberger Autoren, so wäre damit einiges gewonnen. Zum Mindesten wäre die Schädeloperation vermieden; der Verdacht einer Schädigung des Hirns im Sinne einer Veränderung der Erregbarkeit durch die Operation und der an sie anschließenden Wundheilung könnte nicht aufkommen. Dieser Verdacht schwebte vielleicht auch *Albertoni* vor, als er von den „vielfachen Einwendungen" sprach, die, wie er in seiner Mitteilung berichtet, seiner Methode anhaften.

Die Grundlage der hier zur Mitteilung kommenden Methode bildete die Veröffentlichung von *Jellinek*. Seine Elektrodenanordnung schien für meine Zwecke vorteilhaft zu sein. Die Haut als Leiter der Elektrizität wird im Wesentlichen dabei ausgeschlossen; sie bildet im Gegensatz zur Schleimhaut eine von einem zum anderen Versuchstage wenig konstante Widerstandsgröße. Die Schleimhaut dagegen bietet dem durchgehenden Strom einen bei den verschiedenen Versuchen fast immer konstanten und kleinen Widerstand. Dadurch wird die Reizgröße (Stromenergie mal Zeit), die durch den Ausdruck $e \cdot i \cdot t$ oder $i^2 \cdot w \cdot t$



(e = Maßzahl der Spannung, i = Maßzahl der Stromstärke, w = Maßzahl des Widerstandes) bestimmt wird, eine für den Experimentator bei jedem Versuch bekannte Größe, wenn die Zeit der Stromdauer berücksichtigt wird. Diese Reizgröße kann durch Vergrößerung oder Verkleinerung der Spannungen dosiert werden. Gleichzeitig war mit einem Meßinstrument diese Reizgröße zu messen. Die Brauchbarkeit der Methode wurde an einem Bromkaliumverfütterungsversuch geprüft, wie ihn *Albertoni* und die Lemberger Autoren schon früher gemacht haben.

In dieser Arbeit soll über die Methodik im einzelnen und die an sie anschließenden Versuche berichtet werden.

B. Methode.

Als elektrische Kraftquelle stand eine Wechselstrommaschine der Firma Pöge, Chemnitz, zur Verfügung. Sie lieferte bei voller Umdrehungszahl einen Strom von 72—75 Volt Spannung und 50 Perioden in der Sekunde. Dieser Strom mußte bei allen Reizversuchen für eine gleiche Zeit geschlossen gehalten werden. Denn die Energie bestimmt hier die Reizgröße. Sie wird zum Beispiel größer, je länger die Zeit des Stromschlusses dauert. *Jellinek* gab als Reizdauer die Zeit des Stromschlusses an, die zum raschen Schließen und Öffnen eines Stromschlüssels mit der Hand benötigt wird. Diese Angabe ist für quantitative Versuche zu willkürlich und zu unbestimmt. Es mußte ein elektrischer Kontakt geschaffen werden, dessen Dauer unabhängig vom Experimentator bei jedem Versuch gleich ist. Ich konstruierte mir einen solchen Stromschlüssel nach dem Prinzip des Nagelpendels, das schon von *Galilei* zu einer anderen Untersuchung angegeben worden ist: Ein aus gewirkter Seide bestehender Faden, an dessen einem Ende sich ein Gewicht von 20 g befindet, schwingt um einen Aufhängepunkt als Fadenpendel. Das Gewicht wird durch einen Elektromagneten in einer kleinen Ablenkung gehalten. In der Schwingungsebene des Fadens wird ein nagelartiger Gegenstand horizontal so befestigt, daß er die Schwingungsebene senkrecht schneidet. Dieser Nagel wird am besten senkrecht unter dem Aufhängepunkt angebracht. Es empfiehlt sich, um Schleuderungen zu vermeiden, ihn nicht zu tief anzubringen, sondern derart, daß, wenn der Stromkreis des Elektromagneten durch einen Tasterschlüssel geöffnet wird und das Pendel die Schwingungsbewegung beginnt, der Faden ungefähr in der Mitte seiner gesamten Länge vom Nagel getroffen wird. Es kommt hierbei zu einem innigen Kontakt zwischen dem Fadenpendel und dem Nagel. Die Dauer dieses Kontaktes ist abhängig von der Länge des neugebildeten Pendels, das jetzt seinen Aufhängepunkt in der Kontaktstelle von Faden und Nagel hat. Der Teil des Fadens, welcher mit dem Nagel bei der Schwingung in Berührung kommt, wird durch 12 blanke Kupferdrähte von 0,1 mm Durchmesser



ersetzt. Jetzt war nur noch für die Stromzuführung zu dem Nagel und den Kupferdrähten zu sorgen; letztere hat natürlich so zu geschehen, daß die Schwingungsbewegung des Pendels durch diese Stromzuführung nicht gestört wird. Ich sagte oben, daß ein Elektromagnet den Pendelkörper in kleiner Ablenkung hält. Wird das Kontaktpendel benutzt, so öffnet man durch einen Tasterschlüssel den Stromkreis des Elektromagneten für einen Augenblick. Jetzt schwingt der Pendelkörper in einer durch den Faden und später durch den Nagel und den Faden vorgeschriebenen Bahn hin und zurück und macht dabei den gewünschten Kontakt. Bei kleiner Schwingungsweite erreicht man es, daß das Gewicht wieder zum Elektromagneten zurückschwingt, von dem es dann wieder festgehalten wird. Es ist an einer anderen Stelle über diesen Stromschlüssel ausführlich berichtet worden[1]). Hier genüge noch die Mitteilung, daß als Kontaktzeit 0,5 Sekunden gewählt wurde.

In dem Stromkreis lagen außer dem soeben beschriebenen Stromschlüssel noch das Versuchstier, das Meßinstrument und ein variabler Widerstand mit einem Meßbereich bis zu 10 000 Ohm. Das Meßinstrument war ein Hitzdrahtinstrument, das von der Firma Siemens und Halske dem Institut leihweise zur Verfügung gestellt war. Es hatte einen eigenen Widerstand von etwa 10 Ohm. Bei Hitzdrahtinstrumenten entspricht der Ausschlag des Zeigers dem Quadrat der Stromstärke. Es mißt also Energiemengen, die bei kurzer Stromdauer der Zeit proportional sind. Ich benutzte das Instrument als ballistisches Galvanometer mit willkürlich gewählten, dem Stromquadrat proportionalen Einheiten. Jede Einheit entsprach einem Skalenteil der im Instrumente befindlichen Skala. Bei den vorliegenden Messungen der Schwellenwerte zur Erzeugung eines epileptischen Anfalles handelte es sich um vergleichende Untersuchungen, so daß es auf den absoluten Wert nicht ankam. Der Ausschlag, gemessen in Skalenteilen, war also der Ausdruck der Reizgröße, die nach der Stromzufuhr dosiert werden konnte. Parallel zum Meßinstrument wurde noch ein Widerstand von 20 Ohm eingeschaltet, da das Hitzdrahtgalvanometer für unsere verhältnismäßig starken Stromstöße zu empfindlich war.

Das Versuchstier wurde mittels einer Wippe ohne Kreuz so eingeschaltet, daß bei der einen Lage der Wippe das Tier im Kreise lag, bei der anderen Lage aber — die beiden anderen Abzweigklemmen wurden hier kurz geschlossen — der Stromkreis ohne das Tier trotzdem geschlossen war, wenn der Pendelkontakt in Tätigkeit gesetzt wurde. Die Wippe wurde deshalb in den Stromkreis gelegt, weil man nach Umlegen derselben sofort in der Lage war, den Widerstand des Tieres

[1]) *E. Schilf*, Ein Kontaktpendel zur Erzeugung eines elektrischen Stromschlusses von bestimmtem zeitlichen Verlauf. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **194**, 330. 1922.



mit Hilfe der Substitutionsmethode zu bestimmen. Diese gestaltet sich einfach so, daß bei einem Reizversuch mit Tier der Ausschlag des Meßinstrumentes notiert wird. Jetzt schaltet man das Tier durch Umlegen der Wippe aus und stöpselt soviel Widerstand ein, bis derselbe Ausschlag des Galvanometers erreicht wird, wenn der Stromschlüssel in Tätigkeit gesetzt wird. Der Zusatzwidertand entspricht dann dem Widerstand des Tieres.

Der Strom wurde den Versuchstieren, wie schon in der Einleitung erwähnt worden ist, an beide Augen geführt. Hierzu wurden Zinkplättchen von der Größe der sichtbaren Augapfeloberfläche geschnitten und so gebogen, daß sie in den Bindehautsack des Tieres paßten und sich gut der Bulbusoberfläche anschmiegten. Auf diese Weise saßen die Elektroden fest und konnten nicht so leicht bei Bewegungen des Tieres abfallen. Sie wurden im Gegenteil durch die Reflexbewegung der Augenlider, die sich auf den Reiz der berührten Cornea schließen, fest an den Bulbus gedrückt.

Zur Erzeugung eines Anfalles genügt ein Strom von 20—40 Volt Spannung und einer Dauer von 0,5″. Es war also in den Stromkreis ein entsprechender Widerstand einzuschalten, da die von der Maschine gelieferte Spannung etwas über 70 Volt betrug.

Die Tiere werden durch den Stromschluß sofort betäubt, so daß der Anfall ihnen kaum Schmerzen verursachen kann. Unruhige Hunde, die bei der Befestigung der Elektroden Schwierigkeiten machen, können mit der üblichen Menge Morphium eingeschläfert werden. Dies hat auf die Erzeugung eines künstlichen epileptischen Anfalles nach der soeben angeführten Methode keinen Einfluß.

Man kann sich vor jedem Versuch von der richtigen Tätigkeit der Apparatur überzeugen, wenn ein bestimmter Widerstand z. B. 600 Ohm ohne Versuchstier eingeschaltet wird. Der Skalenausschlag zeigt dann immer, wenn alles in Ordnung ist, dieselbe Anzahl von (bei diesem Beispiel 18) Skalenteilen an. Kleine Abweichungen bis zu 2 Skalenteilen kommen vor, sie hängen mit der Wechselstrommaschine zusammen, die frisch geölt, schneller läuft.

Man hat nun nicht immer eine Wechselstrommaschine nötig. In unserm Institut, wie in den meisten Stadtteilen Berlins, fließt in der Lichtleitung Gleichstrom. An vielen anderen Orten wird aber der Wechselstrom aus praktischen Gründen bevorzugt. Hier kann also dann direkt die Straßenstromleitung zu den Untersuchungen benutzt werden. Natürlich muß ein weit größerer Widerstand in den Stromkreis eingeschaltet werden, wenn man nicht eine Schaltung mit einem Spannungsteiler benutzen will.

C. Versuchsergebnisse.

1. Beschreibung des Anfalles und Bestimmung des Reizschwellenwertes.

Ich überzeugte mich zuerst von der Möglichkeit, bei der Stromzuführung zu beiden Augen einen Anfall auslösen zu können. Es wurden Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde untersucht. Gleichstrom derselben Intensität hat diese Wirkung nicht.

Die Form des Anfalles ist ganz typisch, wenn man Schwellenreize verwendet. Das Tier fährt im Augenblick des Stromschlusses mit kurzem Bellen zusammen; das Bellen hört sofort auf, man sieht jetzt, daß das Tier auf äußere Reize nicht mehr reagiert; die Augen sind weit offen; Krämpfe sind jetzt noch nicht zu beobachten; erst nach einer Latenz von 2—5 Sekunden treten zuerst Schnauzenkrämpfe auf, dann folgt ein tonischer Streckkrampf der gesamten Muskulatur. Hierauf beginnt ein klonischer Krampf aller Muskeln, wobei sehr oft die Extremitäten geordnete Laufbewegungen ausführen. Harn und Kot lassen die Tiere während des Anfalles unter sich. Die Pupillen sind weit und reaktionslos, es besteht Speichelfluß. Nach dem Anfall ist das Tier meist benommen und schläfrig. Sehr häufig ist aber auch motorische Unruhe zu bemerken. Die Tiere laufen umher und stoßen dabei an Stühle und Wände. Offenbar ist ihr optisches Aufnahmevermögen gestört. Möglicherweise liegt eine direkte vorübergehende Schädigung der Retina vor. Die Hunde ertragen diese künstlichen Anfälle ohne Schädigung. Wenigstens habe ich Hunde gehalten, denen ich fast täglich einen Anfall beigebracht habe, ohne daß ich nachteilige Folgen beobachtet habe.

Bei den Widerstandsmessungen fiel die Konstanz des Wertes bei den täglichen Feststellungen auf. Man kann ihn, ohne große Fehler zu machen, auf 200 Ohm veranschlagen. Ich komme weiter unten (siehe Theoretisches) noch einmal darauf zurück. Mit dieser ungefähren Kenntnis des Widerstandes des Versuchstieres ist man in der Lage, ohne vorherige Widerstandsmessung, dem Hunde einen Stromstoß zu verabfolgen, der sich der Intensität nach nicht zu weit von der Epilepsieschwelle befindet. Erlitt das Tier noch keinen Anfall, so war durch Verringerung des Rheostatenwiderstandes der Stromstoß zu vergrößern. Ist das Tier aber schon nach der ersten elektrischen Durchströmung in Krämpfe verfallen, so muß am nächsten Tage ein geringerer Stromstoß angewendet werden, da möglicherweise die Stromintensität weit über der Epilepsieschwelle gelegen haben konnte. Bei einiger Übung übersieht man bald, welches die Schwelle des Tieres ist, nach deren Überschreiten es seinen Anfall bekommt. Diese richtet sich nach der Größe und nach der Rasse des Versuchstieres. Z. B. brauchte ein Bullterrier, der zur Untersuchung kam, das Doppelte des Stromstoßes, der bei einem kleinen, einem Seidenspitz ähnlichen Hund zur Erzeugung eines Anfalles



genügte. Eine Schwellenwertbestimmung kann sich über einige Tage hinziehen, da man dem Tier nicht allzuviel zumuten möchte. Ich fand nun bald, daß jedes Tier immer eine bestimmte Energiemenge braucht, um einen Anfall zu bekommen. Die Schwelle war also eine konstante, soweit man es bei derartigen Versuchen verlangen kann. Schwankungen bis zu 3 Skalenteilen kommen dabei vor. Ich habe einen kleinen Versuchshund, der mit großer Regelmäßigkeit nun schon über 5 Monate hindurch bei einem Stromstoß von 13 Skalenteilen in Krämpfe verfällt. Bei Reizung mit 12 Skalenteilen tritt kein Anfall ein. Von einer Gewöhnung an den Reiz habe ich nichts beobachtet. Ich konnte auch nicht feststellen, daß die Tiere durch häufiges, fast tägliches Erleiden von Krämpfen empfindlicher wurden, d. h. daß ihre Schwelle herunterging.

2. Einfluß therapeutischer Art auf die künstlich erzeugte Epilepsie.

a) Einmalige Bromgabe.

War also der Schwellenwert, nach dessen Überschreiten ein Anfall auftrat, für jedes Tier individuell verschieden groß aber konstant, so entstand sofort die Frage, an der die Brauchbarkeit der Methode geprüft werden konnte: Wie ändert sich die Schwelle unter Brombehandlung? Ich gab einem Kaninchen, dessen Epilepsieschwelle ich kannte, 2 g Bromkalium in 10 ccm Wasser gelöst durch die Schlundsonde. Nach 40 Minuten reizte ich mit derselben Stromstärke, die vorher einen Anfall ausgelöst hatte. Das Kaninchen erlitt jetzt keinen Anfall. Als ich darauf mit 2 Hunden denselben Versuch wiederholte, konnte ich dagegen keine Bromwirkung feststellen. Bei einem 3. Hund ergab die Untersuchung über die Wirkung des Bromkaliums ein zweifelhaftes Resultat. Nach diesen Versuchen konnte ich nichts über die Brauchbarkeit meiner Methode aussagen. Allerdings ist auch von den oben erwähnten Lemberger Autoren die Feststellung von *Albertoni*, der eine einmalige größere Bromdosis wirksam fand, nicht bestätigt worden.

b) Mehrmalige Bromgaben.

Ich hatte also, um über die Brauchbarkeit zu entscheiden, mit Bromkalium einen Verfütterungsversuch über eine längere Zeitdauer anzustellen. Diese Anreicherung des Organismus mit Brom wirkt sowohl nach *Albertoni* als auch nach den Untersuchungen von *Bikeles* und *Zbyszwski* sicher in der Weise, daß die elektrische Epilepsieschwelle heraufgesetzt wird.

Mir standen 3 Hunde zur Verfügung. Die Schwellenwerte, die eben einen Anfall bei den Tieren hervorbrachten, entsprachen 17, 16 und 13 Skalenteilen des Hitzdrahtinstrumentes. Die Tiere erhielten täglich 4 g Kaliumbromid in Wasser gelöst per os. Die Fütterungsperiode



dauerte 14 Tage. Kein Tier zeigte während dieser Zeit Störungen des Allgemeinbefindens.

Der erste Hund, dessen Schwelle vor der Behandlung 17 Skalenteile betrug, erlitt nach abgeschlossener Fütterungszeit mit einem Stromstoß, der 23 Skalenteilen entsprach, keinen Anfall. Erst nach Erhöhung der Stromstärke auf 30 Skalenteile bekam das Tier einen Anfall. Der Hund war für elektrische Reize, die ohne Brombehandlung sicher einen Anfall ausgelöst hätten, unempfindlicher geworden. Und zwar betrug der Unterschied nach meiner Maßmethode 13 Skalenteile. Ich habe aus diesem Unterschied den Energiezuwachs, der nach der Brombehandlung zur Erzeugung eines Anfalles notwendig wurde, ausgerechnet. Er betrug 76% der Energie, die vor der Behandlung zur Erzeugung eines Anfalles benötigt wurde. Die Wirkung des Broms hielt nach abgeschlossener Behandlung nicht lange an. Schon nach 4 Tagen wurde das Tier wieder empfindlicher, so daß ein Stromstoß von 23 Skalenteilen genügte, einen Anfall auszulösen. Nach weiteren 3 Tagen reichte wieder die alte Stromenergie aus, die einem Ausschlag des Meßinstrumentes von 17 Skalenteilen entsprach. Aus diesem Versuch geht für die Wirkung des Broms auf die künstlich erzeugte Epilepsie hervor, daß ein gewisser Sättigungsgrad mit Bromsalz erfolgen muß. Wird dieser nicht erreicht, so läßt die Bromwirkung nach. Es können nach einer längeren Brombehandlung noch viele Tage hindurch Bromsalze ausgeschieden werden als Zeichen dafür, daß der Organismus verhältnismäßig langsam das Brom abgibt[1]). Wirksam scheint aber nur ein Sättigungsgrad von bestimmter Höhe zu sein.

Bei einem zweiten Tier betrug die Reizschwelle vor der Brombehandlung 16 Skalenteile. Nach 14 Tagen gelang es erst bei einer Reizenergie von 28 Skalenteilen, einen Anfall auszulösen. Hier errechnete ich den Unterschied der Reize zu 75% der Energie, die vor der Behandlung zur Erzeugung eines Anfalles notwendig war. Nach 5 Tagen ging die Schwelle auf 25 Skalenteile zurück. Nach weiteren 6 Tagen war die normale Schwelle wieder erreicht.

Der dritte Hund war das schon oben erwähnte Tier mit den Schwellenwert, der 13 Skalenteilen entsprach. Die Fütterung mit Bromkalium begann am 8. XII. 21. Er erhielt täglich 4 g der Substanz. Am 17. XII. 21 löste eine Stromenergie von 17 Skalenteilen einen Anfall aus. Ich gab dem Tier weiter Brom bis zum 22. XII. An diesem Tage gelang es erst mit 19 Skalenteilen einen Anfall zu erzeugen. Die Wirkung des Broms läßt sich bei diesem Hund so ausdrücken, daß die Reizenergie um 46% der vor der Behandlung notwendigen Energie gesteigert werden

[1]) *M. Nenki* und *E. O. Schoumow-Simanowsky*, Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 313. 1894.



mußte, um denselben Effekt zu erzielen, wie er ohne Brombehandlung möglich war.

Aus diesen Versuchen geht, so glaube ich, die Brauchbarkeit der Methode hervor. Ich war mit Hilfe derselben in der Lage, die von klinischer Seite vorgeschlagenen neuen Behandlungsweisen der Epilepsie annäherungsweise experimentell nachzuprüfen.

Gleichzeitig wurden durch die soeben beschriebenen Versuche die Feststellungen von *Albertoni*, *Bikeles* und *Zbyszewski* bestätigt, daß Bromkalium längere Zeit hindurch täglich verabreicht die Epilepsieschwelle heraufsetzt. Eine einmalige Gabe von Bromkalium hat nach den Versuchen nicht den Erfolg, den *Albertoni* gefunden hat. Sie ist wirkungslos.

c) Herausnahme einer Nebenniere.

Es ist in der Einleitung darauf hingewiesen worden, daß die vorliegende Untersuchung dazu beitragen sollte, experimentell, soweit der Tierversuch darüber enscheiden kann, die von *Fischer* in Gießen neu vorgeschlagene Behandlungsweise der Epilepsie auszuprobieren.

Fischer wies darauf hin, daß man von einer zentralen und einer peripherischen Komponente des Krampfmechanismus sprechen könne. Letztere bestände in den verschiedenen Graden der Reizansprechbarkeit und Funktionstüchtigkeit der Muskulatur. Der peripherische Faktor stehe unter dem Einfluß innersekretorischer Vorgänge, die bis zu einem gewissen Grade die Leistungsfähigkeit der Muskulatur regeln können. Klinische und vielfache experimentelle Erfahrungen hatten *Fischer* davon überzeugt, daß zwischen Nebennierenfunktion und Muskelarbeit eine Beziehung besteht. Er zeigte bei Kaninchen, daß nach einseitiger Nebennierenherausnahme anstatt des Krampfes „eine Art grobschlägigen Tremors der Extremitäten“ auftrat. Zur Erzeugung eines Anfalles bediente sich *Fischer* des Amylnitrites. Entfernte der Autor beide Nebennieren, so trat überhaupt kein Anfall mehr auf.

Es lag nahe, die Feststellung *Fischers* therapeutisch beim Menschen zu verwerten. *Brüning* [1]) in Gießen berichtet, daß „die Zahl der Besserungen groß ist“. Er weist allerdings darauf hin, „daß durch die Entfernung einer Nebenniere [2]) keine Heilung erreicht wird“. Inzwischen ist von chirurgischer Seite berichtet worden, daß „das vorliegende Material bisher noch zu gering ist, um ein endgültiges Urteil über das Verfahren abzugeben, daß aber die Aussichten, durch die Nebennierenreduktion zu einer Heilung oder auch nur wesentlichen Verringerung der epileptischen Anfälle zu gelangen als gering bezeichnet werden nach erfolgter Einspritzung nur einmal per Woche oder Monat. In

[1]) *A. Brüning*, Epilepsie und Nebenniere. Therap. Halbmonatsh. 2. Maiheft 1910, Heft 10, S. 297.

[2]) Beide natürlich nicht möglich.



müssen" [1]). Von *Specht*[2]) ist eine experimentelle Studie veröffentlicht worden, die ebenfalls den Wert dieser Behandlungsart gering einschätzt. *Specht* arbeitete mit Kaninchen, denen er Tetanustoxin einspritzte.

Wenn an dieser Stelle, etwas verspätet, das Ergebnis der experimentellen Untersuchung mitgeteilt wird, so hatte dies teils Gründe äußerer Art, teils glaubte ich die Hunde, die ich zu den Versuchen benutzte, möglichst lange nach der Herausnahme einer Nebenniere beobachten zu sollen.

Eingehend soll über die Versuche an anderer Stelle berichtet werden. Hier möge folgendes genügen. Wie bei dem Bromkaliumversuch wird einige Tage vor der Operation der Schwellenwert für epileptische Krämpfe bestimmt. Hierauf erfolgt die Operation. Die Herausnahme einer Nebenniere vertragen die Tiere gut, wenn die zu Bauchoperationen notwendigen Vorsichtsmaßregeln der Asepsis gewahrt bleiben. Es empfiehlt sich, wegen der besseren Übersicht transperitoneal einzugehen und die linke Nebenniere herauszunehmen. Vom Rücken aus ist ebenfalls die Nebenniere zu erreichen; doch das Bauchfell haftet dem Organ fest an, so daß die Bauchhöhle immer eröffnet wird.

Da *Brüning* mitteilte, daß das Blutbild bei den Menschen sich nach dem Eingriff ändere, stellte ich an 2 Hunden das Blutbild fest. Die Angaben von *Kuhl*[3]) über das Blutbild des Hundes waren mir für die Richtigkeit meiner Feststellung maßgebend.

Es kamen im ganzen 6 Hunde zur Untersuchung. Ein Monat nach der Operation wurde erneut zur Bestimmung des Schwellenwertes geschritten. Die Hunde hatten sich gut erholt und ihr altes Gewicht wieder erreicht. Kein Tier wies eine Änderung der alten Schwelle auf. Das Blutbild war in den Grenzen, die bei derartigen Versuchen gegeben sind, dasselbe geblieben.

Aus diesen Versuchen ist zu schließen, daß eine einseitige Nebennierenherausnahme für eine experimentell erzeugte Epilepsie nicht den Erfolg aufweist, der mit einer längeren Bromdarreichung erreicht wird.

d) *Die antiepileptische Serumsubstanz von Held.*

Von *Held* ist vor fast 2 Jahren eine antiepileptische Serumsubstanz hergestellt worden, deren Behandlungseffekt an über 400 behandelten Fällen mitgeteilt wird. „In 70% der Fälle wurden augenscheinlich günstige Resultate gezeitigt, d. h. Patienten, welche vor der Serumbehandlung täglich oder wöchentlich Anfälle hatten, bekamen solche

[1]) *G. Sultan*, Über Nebennierenexstirpation bei Epilepsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 153. (Hier ist die chirurgische Literatur über den Gegenstand zusammengefaßt.)

[2]) *O. Specht*, Ist die Nebennierenexstirpation bei Epilepsie berechtigt? Zentralbl. f. Chirurg. **37**, 1347. 1921.

[3]) *R. Kuhl*, Das Blut der Haustiere mit neuen Methoden untersucht. Untersuch. des Pferde-, Rinder- u. Hundeblutes. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 263.



18% der Fälle blieben alle epileptischen Symptome seit 2 und 4 Jahren bei völlig normalem Gesundheitszustand der Patienten völlig aus, während in 30% der Fälle keine merkbare Besserung trotz Behandlung resultierte".

Da uns ein Einblick in den Krankheitsmechanismus der Epilepsie bis jetzt versagt ist, glauben wir, daß jede Therapie, die aus der Erfahrung heraus eine Heilung oder doch eine Milderung des Krankheitsverlaufes verspricht, Gegenstand einer genaueren experimentellen Untersuchung werden sollte.

Ich hatte umso mehr Veranlassung, Studien mit der *Held*schen antiepileptischen Serumsubstanz zu machen, als bei 2 Kaninchen, die der Autor als mit der Substanz vorbehandelt zur Untersuchung brachte, das Gegenteil von dem eintrat, wie nach der Mitteilung von *Held* erwartet werden konnte. Diese Vorversuche zeigten nämlich, daß die elektrische Reizschwelle, bei der gewöhnlich beim Kaninchen die ersten Zeichen eines epileptischen Anfalles eintraten, bei diesen Tieren tiefer lag als sie sonst zu finden ist [1]). Zu diesen Versuchen wurde das Gehirn freigelegt und direkt mit Induktionsströmen eines *du Bois Reymond*schen Schlittenapparates gereizt. Die elektromotorische Kraft lieferte ein Bleiakkumulator. Ein objektives Urteil konnte nicht abgegeben werden, da die Schwelle vor der Behandlung nicht festgestellt worden war.

Zur Untersuchung wurden 2 Kaninchen und 3 Hunde benutzt. Vor der Behandlung wurde die Schwelle bestimmt. Darauf begann die Verabreichung des Präparates. Herr *Held* hatte es dem Institut zur Verfügung gestellt. Die Behandlung dauerte im allgemeinen 8—14 Tage. Innerhalb dieser Zeit wurde geprüft, ob eine Änderung des Schwellenwertes eingetreten war. Nach Abschluß der Behandlung wurde abermals die Schwelle des Tieres bestimmt.

In allen Fällen wurde festgestellt, daß der Schwellenwert, der zur Erzeugung eines Anfalles gehört, sich nicht änderte. Schwankungen des Wertes kommen wohl vor, sie können aber nicht als durch die Behandlung bedingt in Betracht gezogen werden, da sie innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen. Sie kommen nach unseren Erfahrungen, die mit der Methode gemacht wurden, häufig vor. Solange nicht eine Änderung des Schwellenwertes von der Größe, wie sie durch Bromkalium hervorgerufen wird, aufzuweisen ist, kann man wohl kaum ein Mittel für besser halten. Wir möchten uns aber davor verwahren, nach den Versuchen uns ein Urteil über den Erfolg des Mittels bei Menschen, die an Epilepsie leiden, zu erlauben. Hier muß allein die praktische Erfahrung mit dem Mittel entscheiden.

---

[1]) Wenigstens war dies der allgemeine Eindruck, den Herr Prof. *R. du Bois Reymond* nach seinen Beobachtungen, die er im Laboratorium von *Munk* gemacht hatte, aus diesen Reizversuchen gewann. Herrn Prof. *du Bois Reymond* sage ich für die liebenswürdige Beratung meinen besten Dank.



D. Theoretisches.

1. Zur Methode.

Ich hatte in der Methodik den Widerstand der Versuchstiere von Auge zu Auge mit 200 Ohm angegeben. Dieser Widerstand ist sehr klein. Es ist aber bekannt, daß in der Haut der hauptsächlichste Spannungsabfall bei Durchströmung des tierischen Organismus mit Gleichstrom oder wenig frequentem Wechselstrom zustande kommt. Hier spielen hauptsächlich polarisatorische Vorgänge eine Rolle, wie *Gildemeister*[1]) nachgewiesen hat. Sie sind für den hohen Widerstand verantwortlich zu machen. Entfernt man die Epidermis, so sinkt der Widerstandswert von vielen Tausenden auf einige Hundert Ohm herab, wie *Jolly*[2]) gefunden hat. Somit erhält man für den Widerstand von 200 Ohm bei der angegebenen Elektrodenanordnung eine gewisse Erklärung, weil die Haut ausgeschaltet wird.

Als Leiter des Stromes vom Auge in das Gehirn hinein und zurück werden vor allem die hinter dem Augapfel gelegenen Gewebe in Betracht kommen. Es liegt sehr nahe, zuerst an die Augennerven zu denken, die ja durch das Foramen opticum in die Schädelhöhle gelangen. Daß der Nerv aber nicht der wesentlichste Leiter des Stromes sein kann, geht aus folgendem Versuch hervor:

Man kann für den Widerstand der nervösen Leitungsbahn einen ungefähren Überblick erhalten, wenn man die beiden Bulbi, die 2 Sehnerven und den Teil des Gehirns, der im Zusammenhang mit dem Chiasma nerv. opticorum steht, herauspräpariert und den Widerstand dieses Systems mißt. Ich benutzte aus Vergleichsgründen den Wechselstrom und die Substitutionsmethode und fand 7500 Ohm. Es ist bekannt, daß Nerven einen verhältnismäßig hohen Widerstand haben, da sie Leiter von geringem Querschnitt sind. Neben den Nerven dringen noch die Blutgefäße in die Schädelhöhle hinein. Über den Widerstand der hier hauptsächlich in Betracht kommenden Blutgefäße versuchte ich mir einige Klarheit durch folgenden Versuch zu verschaffen. Ich legte bei einem lebenden Kaninchen die Carotis einer Seite frei und bestimmte den Widerstand eines 2 cm langen Stückes dieses Gefäßes nach der Substitutionsmethode mit dem zu den Reizzwecken verwendeten Wechselstrom. Die Halsschlagader des Kaninchens war etwa 2 mm dick. Sie kommt der A. ophtalmica des Hundes ungefähr an Stärke gleich. Ich fand bei dem 2 cm langen Stück der Kaninchencarotis 2000 Ohm. Man kann in erster Annäherung die gemessene Länge als

[1]) *M. Gildemeister*, Der menschliche Körper als Leiter der Elektrizität. Elektrotechnische Zeitschr. 1919, Heft 38, S. 463.

[2]) *F. Jolly*, Untersuchungen über den elektrischen Leitungswiderstand des menschlichen Körpers. Festschrift zum 50jährigen Doktor- und Dozentenjubiläum seines Vaters. Straßburg, K. J. Trübner 1884.

Hälfte der ganzen Augenarterie des Hundes annehmen, so daß für den Widerstand der beiden Hauptgefäße 8000 Ohm in Betracht kommen.

Nach diesen Befunden muß man die Frage aufwerfen, auf welcher Bahn der Strom zwischen den beiden Elektroden verläuft, denn wir haben ja nur einen Widerstand von 200 Ohm gefunden. Außer den Nerven und Blutgefäßen liegt im retrobulbären Gewebe noch die Augenmuskulatur.

Um zu erfahren, wieweit die Augenmuskeln an der Stromleitung beteiligt sind, machte ich folgenden Versuch. Ich umschnitt an einem frischen Hundekadaver die Bindehaut beider Augen und entfernte das am Bulbus sitzende Gewebe, welches ihn mit der knöchernen Augenhöhle verbindet. Der Bulbus hing also nur mit den Nerven, Gefäßen und Augenmuskeln zusammen. Man zieht ihn am besten etwas aus der knöchernen Augenhöhle hervor. Maß ich jetzt den Widerstand, so erhielt ich 680 Ohm.

Aus den Feststellungen der Größe der Widerstände von Nerv und Blutgefäß und der soeben angegebenen Widerstandsbestimmung folgt zunächst, daß innerhalb der Orbita als hauptsächlichster Leiter die Muskulatur in Betracht kommen wird. Sie muß, da ihr Gesamtquerschnitt viel größer als Nerven- und Blutgefäße ist, einen weit geringeren Widerstand haben. *Jolly* hatte ja auch gefunden, daß der Widerstand nach Ableitung von Arm zu Arm nach Entfernung der Epidermis von 100 000 Ohm auf einige 100 Ohm sinkt. Innerhalb der Augenhöhle wird also die Stromleitung zu einem großen Teil in den Augenmuskeln verlaufen. Da die Augenmuskeln am Foramen opticum inserieren, so wäre hier die muskuläre Stromleitung beendet, und es entsteht die Frage des weiteren Stromverlaufes. Betrachtet man sich die Orbita am Hundeschädel, so fällt auf, daß eine untere und seitliche knöcherne Wand überhaupt nicht vorhanden ist. Beim Menschen ist die Augenhöhle allseitig durch Knochen abgeschlossen; der Strom würde hier am Foramen opticum von den Augenmuskeln auf den Opticus und die Gefäße übergehen und mit diesen in die Schädelhöhle gelangen. Bei Hunden ist aber die Möglichkeit einer Stromverzweigung vorhanden. Ein Stromzweig wird wie bei den Menschen durch den Opticus und die Gefäße in die Schädelhöhle führen. Es ist eine Leitung von hohem Widerstand, wie aus den oben angeführten Versuchen hervorgeht. Der andere Stromzweig wird von den Augenmuskeln auf die Schlund- und Kaumuskulatur übergehen, die an der Schädelbasis in zum Teil unmittelbarer Nähe des Foramen opticum ansetzt. Diese Leitung ist rein muskulär und hat wegen ihres großen Querschnittes einen geringeren Widerstand. Sie wird den größeren Teil des Stromes mit sich führen.

Das Gehirn erhält demnach nur einen kleineren Teil des Stromes; daß aber im Gehirn noch Spannungen nachweisbar sind, dafür ist



folgender Versuch beweisend. Ich legte an einem Hundkadaver 2 Trepanlöcher in der Gegend beider Scheitelbeine an; zwei Ableitungselektroden führte ich isoliert bis zur Gehirnrinde ein. Die Elektroden waren mit einem Vakuumthermoelement plus Drehspulengalvanometer verbunden. Ließ ich jetzt den Hundekadaver mit meinem Wechselstrom von Auge zu Auge durchströmen, so mußte, wenn in der Gehirnrinde Spannungen vorhanden waren, das Spiegelgalvanometer einen bestimmten Ausschlag machen. Diesen Galvanometerausschlag kann man mit einer elektrischen Kraft bekannter Größe noch einmal hervorrufen, indem man nur diese elektromotorische Kraft an das Galvanometer legt. Ich stellte in der Gehirnrinde eine Spannung von 2,28 Volt fest als Zeichen dafür, daß ein gewisser Teil des Stromes durch das Gehirn gehen muß.

2. Zu den Versuchsergebnissen.

Aus der Art des Anfalles folgt, daß an der Hirnbasis größere Potentialgefälle während der Durchströmung herrschen als weiter zur Rinde zu. Die ersten Zeichen eines beginnenden Anfalles sind nämlich immer Schnauzenkrämpfe, die sich bei einem leichten Anfall nicht weiter auf den Körper ausdehnen. Da die für den Schnauzenkrampf in Betracht kommenden nervösen Zentralapparate im Gehirn am weitesten unten lokalisiert sind, so liegt die Annahme sehr nahe, daß hier mehr Strombahnen verlaufen werden, als in anderen Gehirnteilen.

Die Stromzuführung an beide Augäpfel läßt eine Überlegung zu, auf die ich wenigstens hingewiesen haben möchte. Es lassen sich unter bestimmten Umständen bei Druck auf beide Bulbi Vagussymptome auslösen, die bei stärkerem Druck einen vorübergehenden Herzstillstand zur Folge haben. Dieser Herzstillstand könnte eine vorübergehende Kohlensäureanreicherung im Blut zur Folge haben, die ihrerseits Krämpfe hervorrufen kann[1]). Wenn ich von der Form so entstandener Krämpfe absehe, so überzeugte mich aber ein Versuch von der Tatsache, daß die Ursache der Krämpfe nicht vom System Bulbus-Vagus-Herz ausgeht. Ich kontrollierte die Herztätigkeit mit einem *Gad*schen Blutdruckschreiber, den ich in die Carotis eines Hundes einband. Die Herztätigkeit blieb während des Anfalles frei von Symptomen, die für eine Vagusreizung sprachen. Auch eine beiderseitige Vagusdurchschneidung konnte den Ausbruch eines Anfalles nicht verhindern; außerdem bleibt der Krampf bei einem mit Äther oder Chloroform betäubten Tier aus, als Beweis dafür, daß die elektrische krampfauslösende Reizung direkt im Gehirn angreift.

[1]) *Hermann, L.* und *Escher, Th.* Über die Krämpfe bei Zirkulationsstörungen im Gehirn. Pflüg. Arch. f. Physiol. Bd. **3**, S. 3. 1870.



Fischer zieht zur theoretischen Begründung seiner vorgeschlagenen Therapie die Arbeiten von *Boeke*[1]) heran. *Boeke* hatte auf Grund anatomischer Untersuchungen Nervenendigungen sympatischen Ursprungs neben den motorischen Endplatten im Muskel gefunden. *De Boer*[2]) hatte eine sympatische Beteiligung an der Innervation der Muskulatur durch Versuche zu erhärten versucht, daß nämlich der Tonus der Muskulatur durch diese Innervation bedingt sei. Auf Grund dieser Mitteilung hält sich *Fischer* bis zu einem gewissen Grade für berechtigt, die Muskulatur zur Nebennierenfunktion in Beziehung zu setzen. Doch diese Fragen sind noch nicht endgültig entschieden. Mitarbeiter *von Trendelenburg*[3]) in Tübingen haben z. B. gezeigt, daß die Versuche *de Boers* keineswegs dafür sprechen, daß der Sympathicus die tonische Innervation des Muskels besorge.

Wenn von diesen schwierigen Fragen abgesehen wird, die wie schon gesagt ist, keineswegs gelöst sind, so hat *Sultan*[4]) schon einen sehr naheliegenden Einwand gemacht: Wird einem der Tiere eine Nebenniere herausgenommen, so vergrößert sich die andere. Dies ist auch schon von *Strehl* und *Weiß*[5]) berichtet worden.

Zusammenfassung.

1. Führt man einem Hunde Wechselstrom bestimmter Spannung beiden Augen zu, so bekommt das Tier epileptische Krämpfe. Die elektrische Energie kann gemessen werden. Sie ist bei den Versuchstieren individuell verschieden; bei dem einzelnen Tier konstant, wenn Schwellenreize angewendet werden.

2. Wird den Versuchstieren längere Zeit hindurch täglich Bromkalium gegeben, so ist eine größere elektrische Energiemenge nötig, Krämpfe auszulösen, als vor der Behandlung.

3. Es ist hiernach möglich, mit Hilfe dieser Methode die zur Zeit vorgeschlagenen Behandlungsweisen der Epilepsie bis zu einem gewissen Grade auszuprobieren. Weder die von *Fischer* vorgeschlagene einseitige Nebennierenexstirpation, noch das von *Held* ausprobierte Serum hat einen Einfluß auf die künstlich erzeugte Epilepsie.

Die Ausführung der vorliegenden Untersuchung war durch die Gewährung eines Stipendiums der *Lassar-Cohn*-Stiftung möglich. Dem Kuratorium bin ich daher zu großem Dank verpflichtet.

[1]) *J. Boeke*, Die doppelte (motorische und sympathische) efferente Innervation der quergestreiften Muskelfasern. Anat. Anz. **44**, 343. 1913.

[2]) *S. de Boer*, Die Bedeutung der tonischen Innervation für die Funktion der quergestreiften Muskeln. Zeitschr. f. Biol. **65**, 254. 1915.

[3]) *W. Saleck* und *E. Weitbrecht*, Zur Frage der Beteiligung sympathischer Nerven am Tonus der Skelettmuskulatur. Zeitschr. f. Biol. **71**, 246. 1920.

[4]) S. a. a. O.

[5]) *Strehl* und *Weiß*, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 107. 1901.



Zur Lehre von der primären Schädigung des Herzens durch Starkströme.

Von

Martin Gildemeister und **Robert Diegler.**

(Aus der physikalischen Abteilung des Physiologischen Institutes der Universität Berlin.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 9. März 1922.)

Die zunehmende Verwendung der Elektrizität im täglichen Leben macht leider auch die Unfälle durch unbeabsichtigte Berührung spannungführender Leitungen immer häufiger. Nach einer Statistik, die wir den Herren Professor *Boruttau* und Oberingenieur *Alvensleben* verdanken, gehen daran allein in Deutschland jährlich 150—180 Menschen zu Grunde und noch viel zahlreicher sind zweifellos die Fälle, in denen mehr oder weniger lange dauernde, nicht zum Tode führende Schädigungen eingetreten sind.

Sowohl aus theoretischen wie aus praktischen Gründen haben zahlreiche Forscher sich um die Aufklärung des Starkstromtodes bemüht, und es sind im wesentlichen zwei verschiedene Auffassungen bekannt geworden: die eine Gruppe, deren Hauptvertreter *Jellinek*[1]) ist, betrachtet den Tod und die anderen durch elektrische Ströme bedingten Unfälle als eine Folge makroskopischer und mikroskopischer Verletzungen der Nervenzentren, während die andere, an ihrer Spitze *Prevost* und *Battelli* sowie *Boruttau*, die Lehre vom elektrischen Herztod verficht[2]).

Die Forschungen der neuesten Zeit geben mehr und mehr der zweiten Auffassung recht; jedoch erschien es wünschenswert, die Herztheorie noch durch unmittelbare Messungen zu erhärten. Wir legten uns daher die Frage vor: Wenn man ein Tier so an eine starke Stromquelle legt,

---

1) *Jellinek*, Elektropathologie. Stuttgart 1903.

2) Artikel von *Battelli* in: *H. Boruttau* und *L. Mann*, Handbuch d. ges. med. Anwendungen d. Elektrizität. Bd. 1. S. 503. Leipzig 1909. — *H. Boruttau*, Der Mechanismus des Todes durch elektrischen Starkstrom und die Rettungsfrage. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. [3] 1918, **60**, Heft 1. — Ferner zahlreiche Veröffentlichungen von *Boruttau* und *Jellinek* in den letzten Jahrgängen der Elektrotechnischen Zeitschr.

wie es den Umständen bei einem ernsten Unfall entspricht (beispielsweise Stromzuleitung zu einer Vorder- und einer Hinterextremität), geht dann ein beträchtlicher Stromzweig durchs Herz? Oder schützt der knöcherne schlecht leitende Thorax einigermaßen davor?

Daß ein solcher Schutz nur relativ sein könnte, geht ja schon aus der bekannten Tatsache hervor, daß man die Herzströme von den Extremitäten ableiten kann (Elektrokardiogramm). Es kam also hier mehr darauf an, absolute Zahlenwerte zu gewinnen und sich daraus ein Urteil zu bilden, ob die gefundenen Stromzweige genügen, das Herz ernstlich zu schädigen.

Methodik.

Wir verwendeten Wechselstrom vom 50 Perioden in der Sekunde und leiteten ihn durch große bandförmige Blechelektroden, die über feuchte Kompressen gewickelt wurden, der linken Vorder- und rechten Hinterextremität von Meerschweinchen-, Kaninchen- und Hundekadavern zu. In den Stromkreis wurde ein Hitzdrahtamperemeter und ein regelbarer Widerstand eingeschaltet.

Unser Plan war zuerst, durch zwei Blechplatten von Herzgröße, die an das Herz so angelegt werden sollten, daß sie senkrecht zu den Stromlinien ständen, den vorher durch das Herz gegangenen Stromzweig abzufangen, zu messen, und mit dem Gesamtstrom zu vergleichen. Die ersten Ergebnisse waren aber schwankend und auch sonst so wenig vertrauenserweckend, daß wir das Verfahren erst an einem Modell auf seine Zulässigkeit zu prüfen für nötig hielten. Wir füllten einen parallelepipedischen Glastrog von 42 cm Länge und 12 cm Breite 13 cm hoch mit 0,9 proz. Kochsalzlösung und tauchten an den Enden große Zinkelektroden $Z_1 Z_2$ so ein, daß sie die beiden Stirnwände bedeckte. Das waren die Zuleitungen, die Flüssigkeitsmasse stellt den Gesamtkörper vor.

Bei der einfachen Form der Strombahn konnte man voraussetzen, daß die Stromlinien parallel zu einander von einem Blech zum andern liefen. Ein Volumen in der Mitte des Kastens grenzten wir nun durch zwei eingesenkte den Stirnwänden und einander parallele Zinkplatten $H_1 H_2$ von 8,5 cm Abstand und 12 cm Breite (gleich der Breite des Troges) ab; das sollte das Herz vorstellen. Diese Platten verbanden wir gleichfalls mit einem Hitzdrahtamperemeter (s. Abb. links).

Tauchten wir nun die Abfangplatten zur Hälfte ein, so durchschnitten sie die Hälfte der Stromlinien, während die andere Hälfte frei daran vorbei ging. Im Sinne unserer ersten Überlegungen mußten wir erwarten, daß wir den halben Strom abfingen, d. h. daß das an den Herzplatten liegende Meßinstrument halb so viel Strom anzeigte als das im Hauptkreise. Und entsprechend beim Eintauchen auf $^1/_4$ usw. Tatsächlich aber erhielten wir ganz andere Zahlen, als wir erwarteten.



So fanden wir beispielsweise in einem Falle, wo die Ableitungen zur Hälfte eintauchten und der Hauptstrom 1,00 Ampere betrug, im Nebenkreis 0,345 (anstatt 0,50) Amp. Und als die „Herzbleche" ganz versenkt wurden, ergab sich in ihrem Kreis nur etwa der halbe Hauptstrom.

Bei näherer Überlegung sahen wir ein, daß wir einen Irrtum begangen hatten. Denn ein Meßinstrument zeigt nur dann richtige Werte, wenn es das zu Messende nicht verändert. Hier aber bildeten sich, wenn man die Ableitungsbleche mit einem Amperemeter kleinen Widerstandes verbindet, neue Stromverhältnisse aus: die Stromlinien in dem abgeschirmten Gebiet verschwinden nicht, sondern sie werden nur geschwächt. Es sind jetzt zwischen den Kastenquerschnitten, wo die Bleche eintauchen, 3 Stromwege vorhanden, einer von einem Blech durch das Meßinstrument zum andern, ein zweiter von Blech durch Flüssigkeit zu Blech, der dritte unter den Blechen durch die freie Flüssigkeit. Die Durchrechnung dieser Verhältnisse, die hier übergangen werden kann, zeigt, daß man unter diesen Umständen aus dem Amperemeterausschlag

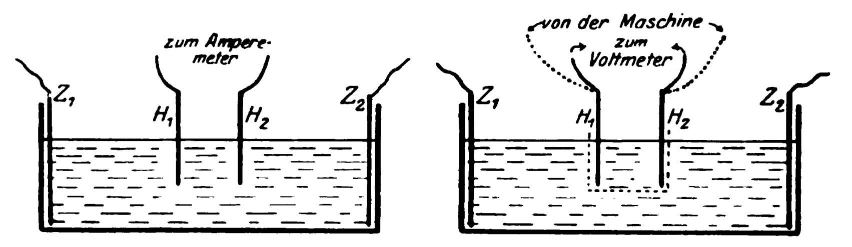


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnungen zur Messung der Herzspannung und des Herzstromes bei Zuleitung zu zwei Extremitäten.

nicht ohne weiteres Schlüsse auf den Stromanteil, der vor dem Eintauchen der Blechsonden durch das abgegrenzte Volumen gegangen ist, ziehen kann.

Wir gingen nun auf Grund dieser Erfahrungen zu einer anderen Meßmethode über. Der Hauptfehler der zuerst angewendeten war der, daß ein Meßinstrument mit kleinem Widerstande einen Stromzweig an dem Kasten vorbei leitete. Wir machten nun folgenden Plan: Es werden wieder in der Mitte des Kastens zwei Bleche eingetaucht und mit einem Meßinstrument verbunden, aber mit einem solchen verhältnismäßig großen Widerstandes, so daß der Nebenstromzweig dem Hauptstrom gegenüber keine Rolle spielt. Man mißt dann die *Spannungsdifferenz* zwischen den abgeleiteten Querschnitten. Diese Differenz kann aber auch aus den Dimensionen des Kastens berechnet werden. Das wäre dann eine teilweise Lösung der eingangs gestellten Aufgabe insofern, als man bei günstigem Ausfall der Modellversuche in der Lage wäre, zunächst die Frage zu beantworten, welcher Anteil der an ein Tier angelegten *Spannung* auf das Herz entfällt.

Es mußte nun erst durch Versuche erprobt werden, ob unsere Überlegung nicht wieder fehlerhaft sei. Wir verbanden die „Herzbleche", die wieder einen Abstand von 8,5 cm hatten, mit einem empfindlichen Hitzdrahtinstrument von 161 Ohm Widerstand (Vakuumthermoelement von Siemens & Halske in Verbindung mit einem Spiegelgalvanometer), das als Voltmeter geeicht wurde. Es wurden (Abb. rechts) nun bei verschieden tiefem Eintauchen der Mittelbleche folgende Spannungen an ihnen gefunden, wenn der Maschinenstrom wie vorher zu Z_1Z_2 geleitet wurde:

Tiefe des Eintauchens	1/4	1/2	3/4	1/1	
Volt	4,0	4,2	4,4	4,5	Mittelwert 4,4.

Da der Strom bei diesem Versuch so bemessen war, daß an den Enden des Kastens 21,6 Volt lagen, und der Kasten 42 cm lang war, während der Abstand der abgeleiteten Bleche 8,5 cm betrug, betrug die theoretische Spannung $\frac{21{,}6 \times 8{,}5}{42} = 4{,}4$ Volt, was mit dem gefundenen Mittelwert übereinstimmt. Die Spannungsmessung nach der beschriebenen Methode ist also durchführbar; d. h. man kann mittels eingeführter plattenförmiger Sonden feststellen, welche Spannung am Herzen liegt, wenn an zwei Stellen der Körperoberfläche eine bekannte Spannung angelegt wird.

Damit war ein Weg gefunden, um einen Teil unserer Aufgabe zu lösen. Wir wollten aber auch den durch das Herz gehenden *Strom* messen, was sich ja nach den zuerst mitgeteilten Versuchen mit der Sondenmethode nicht ohne weiteres machen ließ. Wir schlossen nun so: wenn wir die Spannungsdifferenz kennen, die zwischen den beiden Endflächen des Herzens herrscht, wenn der Strom dem Gesamtkörper (Z_1Z_2) zugeführt wird, so läßt sich durch einen zweiten Versuch auch der Strom durch das Herz bestimmen. Man legt jetzt die Maschine *unmittelbar* an die Herzbleche H_1H_2, regelt dann den Strom, bis an diesen Blechen die vorher ermittelte Spannung herrscht, und liest jetzt die Stromstärke ab. Diese ist dann gleich der gesuchten[1]).

Um diesen Schluß zu sichern, wurden wieder Modellversuche vorgenommen und zwar an dem oben beschriebenen Modell (Abb. rechts). Die Mittelbleche wurden zu 1/4, 1/2 oder 3/4 eingetaucht und an ihnen die Spannung gemessen, während den Stirnblechen ein gemessener

[1]) Nach dem *Ohm*schen Gesetze gilt nicht nur für den gesamten Stromkreis, sondern auch für jedes Leiterstück, in diesem Fall für das Herz, die Gleichung $E = IW$. E ist im ersten Versuch bestimmt worden, I ist die Unbekannte. Jetzt wird ein Strom unmittelbar durch das Herz geleitet, für den gilt $e = iw$. Regelt man ihn so, daß $E = e$, so folgt, da $W = w$ angenommen wird, $I = i$, d. h. der im zweiten Versuch gemessene Strom i ist gleich dem unbekannten I.



Strom zugeführt wurde. Darauf wurde die Leitung von Z_1Z_2 abgetrennt und den Mittelblechen unmittelbar Strom zugeführt (punktierte Leitung) und so geregelt, bis an ihnen wieder die Spannung E herrschte. Wir hätten nun beispielsweise bei $^1/_4$ Eintauchung $^1/_4$ des Hauptstromes finden müssen. Die tatsächlich gefundenen Werte waren aber beträchtlich größer, beispielsweise 33% anstatt 25%, und entsprechend bei anderen Eintauchtiefen. Es mußte also auch in diesen Überlegungen ein Denkfehler stecken.

Wir fanden auch einen solchen bei genauer Zergliederung des physikalischen Vorgangs. Unsere obige Überlegung setzt voraus, daß in den beiden Teilversuchen die Stromlinien den gleichen Verlauf haben, oder anders ausgedrückt, daß in der in der letzten Anmerkung entwickelten Gleichung W (der Widerstand zwischen den beiden Blechen bei Stromzuleitung zu den Stirnblechen) und w (Widerstand zwischen denselben Blechen bei Durchströmung von diesen Blechen aus) gleich seien. Das ist aber nicht der Fall, denn im ersten Fall verlaufen die Stromlinien einander parallel von Stirnblech zu Stirnblech, im zweiten aber werden sie von Mittelblech zu Mittelblech nicht nur auf dem kürzesten Wege, sondern bei nur teilweiser Eintauchung auch im Bogen durch den unteren freien Flüssigkeitsraum verlaufen. Der Widerstand im zweiten Falle ist also wegen des breiteren Strombettes kleiner als im ersten, der Strom bei gleicher Spannungsdifferenz stärker.

Es ist nicht schwer, dem Strom im zweiten Teilversuch das Abschweifen in die Nachbarschaft unmöglich zu machen: man umkleidet diejenigen Seiten der Herzbleche, die nicht einander zugekehrt sind, mit einem Isolator, und schließt ebenso den Raum zwischen ihnen durch eine isolierende wagerechte Schicht nach unten ab. Wir benutzten dazu einen zweimal rechtwinklig geknickten Zelluloidfilm von der Breite des Kastens (punktiert unter und neben H_1H_2).

Wir fanden nun bei einem Hauptstrom von 0,50 Ampere nach der geschilderten Methode der doppelten Spannungsmessung: im Mittel von mehreren Versuchen

bei $^1/_4$ Eintauchen 0,135 (berechnet 0,125) Ampere
bei $^1/_2$,, 0,24 (,, 0,25) ,,

also eine befriedigende Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Theorie.

Tierversuche.

Nach diesen Vorversuchen gingen wir zu Messungen an Tierleichen über. Die Methode war immer die folgende: das linke Vorder- und rechte Hinterbein wurde in großer Ausdehnung mit Binden, die mit physiologischer Kochsalzlösung getränkt waren, und darüber mit Stanniolstreifen umwickelt. Zu diesen Elektroden wurde der Maschinen-



strom von 75 Volt Spannung geleitet und durch ein Hitzdrahtinstrument gemessen. Vorher war der Brustkorb eröffnet worden, und an das Herz hatten wir Bleche von Herzform und -größe so angelegt, daß sie möglichst senkrecht von den Stromlinien getroffen werden mußten. An diesen lag ein Hitzdrahtvoltmeter von 1550 Ohm Widerstand. Der freie Raum im Brustkasten, der durch das Zusammenfallen der Lunge entstand, wurde teils durch Ausstopfen mit kochsalzbefeuchtetem Fließpapier, teils durch Aufblasen der Lunge und Abbinden der Trachea ausgefüllt, um die Leitungsverhältnisse im Brustkorb den natürlichen möglichst anzunähern.

Wenn die Herzspannung gemessen war, wurde das Herz bei unveränderter Elektrodenlage entweder durch wasserdichten Stoff gegen die Umgebung isoliert, oder herausgenommen und auf eine Porzellanplatte gelegt. Dann wurde der Maschinenstrom den Herzelektroden zugeleitet und durch einen Widerstand soweit abgeschwächt, bis das Voltmeter den vorigen Stand erreichte. Der nun zu beobachtende Strom ist nach den Vorversuchen der gesuchte. Manchmal war er so schwach, daß das Hitzdrahtinstrument ihn nicht hinreichend deutlich anzeigte. Dann wurde er aus der Spannung der Maschine und den Widerständen (Herz + Vorschaltwiderstand) berechnet.

Versuch 1. Bastardhund, durch Chloroform getötet, etwa 8 kg schwer, noch warm. Strom durch den Körper (linkes Vorder- und rechtes Hinterbein) bei 75 Volt Wechselstrom 150 Milliampere. Spannung am Herzen dann 2,38 Volt. Wenn Maschine an die Herzelektroden gelegt wird, müssen 17 050 Ohm vorgeschaltet werden, damit Herzspannung wieder 2,38 Volt ist. Herz hat, nach der *Kohlrausch*schen Methode gemessen, einen Widerstand von 500 Ohm. Also Strom beim letzten Versuch 75 : (17 050 + 500) Ampere = 4,29 Milliampere.

Also Verhältnis Herzspannung : Körperspannung = 2,38 : 75 = 1 : 31; Herzstrom : Körperstrom = 4,29 : 150 = 1 : 29.

Versuch 2. Meerschweinchenleiche, 5 Tage bei 5° C aufbewahrt. Lunge wird nach Anlegung der Elektroden aufgeblasen. Körperstrom bei 75 Volt 112 Milliampere. Spannung am Herzen 2,07 Volt. Strom unmittelbar durchs Herz muß auf 3,17 Milliampere geregelt werden, damit dieselbe Spannung erreicht wird.

Also Verhältnis Herzspannung : Körperspannung 2,07 : 75 = 1 : 36. Herzstrom : Körperstrom = 3,17 : 112 = 1 : 35.

Versuch 3. Bastardhund, etwa 1 Jahr alt, Gewicht 11,5 kg. Vor 24 Stunden getötet, im Keller bei 5° C aufbewahrt. Körperstrom bei 75 Volt 232 Milliampere, Herzspannung (Lunge aufgeblasen) 2,64 Volt. Herz wird herausgenommen; bei 2,64 Volt gehen durch dasselbe 7,23 Milliampere.

Also Verhältnis Herzspannung : Körperspannung 2,64 : 75 = 1 : 28. Herzstrom : Körperstrom 7,23 : 232 = 1 : 31.

Kontrollversuch: Herz wird im Körper gelassen und nicht gegen seine Umgebung isoliert. Bei 2,64 Volt gehen dann 21,6 Milliampere hindurch. Siehe dazu die Vorversuche S. 148, die zeigen, daß dieser Wert unbrauchbar ist.

Versuch 4. Kaninchen, 12 Stunden tot, im Zimmer aufbewahrt. Körperstrom bei 75 Volt 157,5 Milliampere. Herzspannung 3,7 Volt (Lunge aufgeblasen). Herz wird gegen Umgebung isoliert; bei 3,7 Volt gehen durch dasselbe 6,7 Milliampere.



Also Verhältnis Herzspannung : Körperspannung 3,7 : 75 = 1 : 20. Herzstrom : Körperstrom = 6,7 : 157,5 = 1 : 24.

Stellen wir diese Versuche übersichtlich zusammen, so erhalten wir folgende Tabelle:

Tierart	A Angelegte Spannung Volt	B Körperstrom Milliamp.	C Körperwiderstd. Ohm	D Herz-Spannung Volt	E Herzstrom Milliamp.	F Herzwiderstd. Ohm	D : A	E : B
Hund	75	150	500	2,38	4,29	555	1 : 31	1 : 29
Meerschweinchen . . .	75	112	661	2,07	3,17	653	1 : 36	1 : 35
Hund	75	232	323	2,64	7,23	370	1 : 28	1 : 31
Kaninchen .	75	157,5	423	3,70	6,70	552	1 : 20	1 : 24

Man sieht aus dem letzten Stab, daß von dem der linken Vorder- und rechten Hinterextremität zugeleiteten *Strome* rund $^1/_{30}$ durch das Herz geht. Die Werte schwanken auffällig wenig trotz des bedeutenden Größenunterschiedes der Tiere. Welcher Teil der angelegten *Spannung* auf das Herz kommt, wird sehr von den Zufälligkeiten der Zuleitung abhängen. Je mehr von der Spannung schon in der Haut verzehrt wird (z. B. bei großer Trockenheit derselben), desto weniger bleibt für den Körper und das Herz übrig, und umgekehrt. So rührt wohl das besonders geringe Spannungsverhältnis 1 : 20 des letzten Versuches daher, daß ein Bein enthäutet war.

Was nun den Ausgangspunkt dieser Arbeit anbetrifft, so sprechen unsere Ergebnisse für die Lehre vom Herztod bei elektrischen Unfällen. Nach *Boruttau*[1]) und der französischen Kommission[2]) ist ein Wechselstrom von 80—100 Milliampere durch den Körper lebensgefährlich. Von einem solchen Strome würden, wenn man unsere Ergebnisse auf den Menschen übertragen kann, rund 3 Milliampere auf das Herz entfallen. Das ist eine Stromstärke, die schon einen Skelettmuskel in heftigste und schmerzhafte Verkürzung versetzt. Es ist wohl sicher, das ein Herz mit seinem empfindlichsten Regulationsapparat dadurch aufs schwerste geschädigt werden muß.

[1]) *H. Boruttau*, Die Maximaldosis des Wechselstromes in der Therapie und seine Messung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51. Danach kann in pathologischen Fällen schon ein Körperstrom von 30—50 Milliampere tödlich wirken. 20 Milliampere dürfte etwa die zulässige Maximaldosis des Sinusstromes sein. —

[2]) *G. Weiss*, Sur les effets physiologiques des courants électriques. Gauthier-Villars, Paris 1912. (Enthält auch die Beiträge: Expériences sur l'électrocution effectués au laboratoire central d'électricité par la commission chargée d'élaborer le texte l'instruction sur les premiers soins à donner aux victimes des accidents électriques, par *M. Zacon*, und Note on sujet du danger spécial des courants alternatifs provenant de la capacité, par *M. Guéry*). Auf dieses wichtige Werk hat uns Herr Prof. *Boruttau* aufmerksam gemacht. Wir möchten ihm dafür auch an dieser Stelle bestens danken.



Zusammenfassung.

Es wurden an Leichen von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Messungen vorgenommen, um festzustellen, welcher Anteil eines durch eine Vorder- und eine Hinterextremität zugeleiteten Wechselstroms von 50 Perioden in der Sekunde auf das Herz entfällt. In 4 Versuchen ergaben sich Werte von rund $^1/_{30}$. Da erfahrungsgemäß der Tod eintritt, wenn durch einen Tier- oder Menschenkörper 80—100 Milliampere Wechselstrom gehen, kommen dann auf das Herz rund 3 Milliampere. Das ist mehr als genug, um schwerste Schädigungen darin hervorzurufen. Die Ergebnisse sprechen also für die Lehre von *Prevost*, *Battelli* und *Boruttau*, daß der Starkstromtod ein primärer Herztod ist.



Die Pharmakologie des Arsenwasserstoffs.

Von

G. Joachimoglu.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin. [Direktor: Geh. Med. Rat. Prof. Dr. *A. Heffter.*])

(Eingegangen am 7. März 1922.)

R. Meissner ist im 22. Band der Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. auf das im Titel genannte Thema zurückgekommen.

Ich bemerke dazu folgendes: a) Was zunächst die titrimetrische Methode anbelangt, nach der *Meissner* den AsH_3 bestimmt hat, so will ich nicht noch einmal darauf eingehen, weil hier Befund gegen Befund steht. Ich verweise auf meine Ausführungen im Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 85, 32. 1919. Das volumetrische Verfahren, welches ich angewandt habe, gibt jedenfalls auch in den Versuchen *Meissners* zuverlässige Resultate. Die Diskussion über die Methode ist auch aus dem Grunde unerheblich, weil *Meissner* auch die von mir ermittelten Zahlen als Stütze für seine Theorie der besonderen Affinität des AsH_3 zu Oxyhämoglobin verwertet. *Meissner* schreibt: „In meiner früheren Arbeit hatte ich den Unterschied in der Bindungsfähigkeit zwischen H_3As und Serum einerseits und H_3As und Hämoglobin anderseits wie 1 : 2 angegeben. *Jetzt fand ich ihn meist sogar wie 1 : 3 und manchmal noch höher*[1])." Für diese Unterschiede gibt *Meissner* keine Erklärung.

Beim Vergleich der Löslichkeit des AsH_3 in physiologischer NaCl und in Hämoglobinlösung fand ich in einem Versuch (Versuch 4 der Tabelle), daß die Oxyhämoglobinlösung 30% AsH_3 und die physiologische NaCl 15,2% gelöst hatte. In anderen Versuchen fand ich jedoch (Versuch 6), daß die Hämoglobinlösung (10 ccm Blut auf 100 ccm Wasser) nur 14,2% gelöst hatte. Diese Befunde mahnten mich zur Vorsicht. Insbesondere habe ich zwischen Co-haltiger und CO-freier Blutlösung keinen Unterschied feststellen können.

b) Auf die Beurteilung der Wirkung des Arsenwasserstoffs auf den Blutfarbstoff geht *Meissner* leider nicht ein. Er schreibt am Schlusse seiner Abhandlung: „Auf die biologisch minder wichtige Frage des Spektrums komme ich an anderer Stelle zu sprechen." Da ich diese

[1]) Im Original nicht Kursiv.

Frage im Gegensatz zu *Meissner* für eine sehr wichtige halte, so möchte ich auch darüber einige Bemerkungen machen[1]).

Ich habe nachweisen können, daß Oxyhämoglobin durch Arsenwasserstoff in Methämoglobin umgewandelt wird. Gleichzeitig findet eine Reduktion zu Hämoglobin statt. *Meissner* hat wohl die gleiche Spektralveränderung beobachtet, sie aber nicht richtig deuten können.

Er gibt an, daß das Spektrum, welches man bei der Behandlung einer Hämoglobinlösung mit AsH_3 extra corpus erhält, eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Spektrum des Sulfmethämoglobins zeigt. Durch den Nachweis der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin durch den Arsenwasserstoff, welche man auch bei der Vergiftung von Fröschen mit diesem Gase erhält, ist die Forschung über die Blutwirkung des AsH_3 zu einem gewissen Abschluß gelangt, denn wir können jetzt den AsH_3 in die große Gruppe der Gifte einreihen, welche eine Methämoglobinbildung hervorrufen. Wenn wir eine bis dahin unbekannte Wirkung eines Giftes auf eine früher genau erforschte zurückführen können, so ist damit der neue Vorgang naturwissenschaftlich erklärt.

[1]) Auf eine briefliche Anfrage hatte Herr Kollege *Meissner* die Freundlichkeit, mir mitzuteilen, daß er vorläufig nicht dazu komme, seine Bemerkung betr. des Spektrums zu publizieren.



Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse.

III. Der Mechanismus der Ausscheidung artfremder und vergifteter arteigener Blutkörperchen.

Von

R. Bieling und **S. Isaac.**

(Aus der bakteriologisch-serologischen Abteilung der Höchster Farbwerke und dem Laboratorium der medizinischen Universitätspoliklinik in Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 15. März 1922.)

In der ersten Mitteilung war gezeigt worden, daß die Blutkörperchen einer Maus, welcher Mäusehämolysin injiziert wurde, sich in der Blutbahn mit dem eingespritzten Amboceptor beladen und daß die hierdurch serologisch veränderten Zellen nunmehr hauptsächlich in die Milz abwandern, dort sich ansammeln und der Hämolyse verfallen. Es wird nun zu untersuchen sein, inwieweit diesem Beispiel allgemeinere Bedeutung zukommt, d. h. ob veränderte, unbrauchbare oder in ihrer Funktion gestörte Erythrocyten mit Regelmäßigkeit aus dem Blut in die Milz zur Auflösung transportiert werden. Um diese Frage zu beantworten, wurden die folgenden Versuche unternommen.

Versuche mit artfremden Blutkörperchen.

Injiziert man einem Tier Blutkörperchen einer anderen Tierart, so werden diese als artfremde Zellen rasch wieder aus dem Körper ausgeschieden. Dazu werden sie aufgelöst und es kommt, wenn man genügende Mengen eingespritzt hat, zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch den Harn. Dieser Vorgang der intravitalen Hämolyse artfremder in die Blutbahn eingespritzter Erythrocyten, sowie die darauffolgende Hämoglobinurie wurden im Vergleich zu den früher mitgeteilten Befunden näher untersucht. Dabei ergab sich, daß auch die artfremden Blutkörperchen aus dem Kreislauf in die Milz abwandern, sich dort so stark ansammeln, daß ein beträchtlicher Milztumor entsteht. Diese geschwollene Milz enthält dann ganz überwiegend die artfremden Blutkörperchen, welche sich bereits in der Blutbahn mit Normalamboceptor beladen haben und in den Milzräumen leicht der Hämolyse anheimfallen.

Versuch 1. 8 graue Mäuse erhalten im Volumen 0,5 die gewaschenen Blutkörperchen von 0,5 ccm Hammelblut intravenös und werden nach verschiedenen Zeiten einzeln in 2 ccm physiologische Kochsalzlösung mit 1% Na-Citrat entblutet. Die Aufschwemmung wird dann zentrifugiert und der Abguß gewonnen. Die Milz wird zerrieben in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, dann zentrifugiert und der Abguß gewonnen. Der Bodensatz von Blut und Milz wird wieder mit 1,5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen. Die sämtlichen Abgüsse vom Blut sind weiß und wasserklar, von den Milzzerreibungen dagegen rot, wie folgende Tabelle zeigt:

Nr.	Maus entblutet nach	Milz	Abguß	Urin
1	15 Minuten	kaum geschwollen, schwarz	rot	braunrot
2	30 „	kaum geschwollen, schwarz	rot	nicht vorhanden
3	35 „	groß, schwarz	rot	„ „
4	45 „	nicht geschwollen u. braun	hellrot	„ „
5	45 „	nicht geschwollen u. braun	hellrot	„ „
6	1½ Stunden	sehr groß, schwarz	rot	braunrot
7	1½ „	groß, braun	tiefrot	„
8	4 „	mäßig groß, braun	tiefrot	„

Die kleinen Milzen von Nr. 4 und 5 werden zusammen verarbeitet. Die Rotfärbung des Milzabgusses der Mäuse wird gemessen, indem gleiche Mengen der Abgüsse in gleich weite, schmale Röhrchen gefüllt und die dunkler gefärbten Flüssigkeiten durch abgemessene Wassermengen so lange verdünnt werden, bis sie im Farbton dem am wenigsten gefärbten entsprechen. Aus der Menge des zugesetzten Wassers wird die Stärke der Rotfärbung vergleichend bestimmt. Es verhalten sich die Abgüsse der Milz von Maus 1, 2, 3, 4/5, 7 und 8 wie 14 : 16 : 20 : 10 : 28 : 22.

Der Versuch mit Blut und Milz von Maus 8 blieb versehentlich über Nacht im Brutschrank und scheidet daher aus.

Zur Kontrolle dient Blut einer normalen grauen Maus.

In dem folgenden Versuch werden nun je 0,5 ccm Blutbodensatz bzw. Milzbodensatz nach Aufschwemmung in Kochsalzlösung, wie oben geschildert, in der Tabelle angegebenen Weise behandelt. Nach 1 Stunde 37° und ca. 18 Stunden Kühlraum wird abgelesen. Die Rotfärbung der klaren Flüssigkeit wird vergleichend bestimmt und die Unterschiede in der üblichen Weise durch Abkürzungen bezeichnet. (Tab. siehe nächste Seite.)

Die Blutkörperchensedimente in den Röhrchen 3 der verschiedenen Blutaufschwemmungen sind entsprechend der verschieden großen Menge des beim Entbluten der Tiere erhaltenen Blutes verschieden groß. Sie werden geschätzt und ihre Menge verhält sich für Maus 1—7 wie 4 : 4 : 2 : 2 : 2 : 3 : 1.

Die Blutkörperchensedimente der Milzbodensätzeaufschwemmungen in den Röhrchen 3 waren ebenfalls verschieden groß, der wechselnden Milzgröße entsprechend. Sie verhielten sich für Tier 1—7, wobei 4 und 5 zusammengenommen waren, wie 2 : 3 : 6 : 1 : 2 : 5.

Eine spontane Hämolyse der Blutkörperchen aus Blut und Milz tritt in keinem Falle auf (siehe die sämtlichen Röhrchen 3). Gibt man jedoch Hammelbluthämolysin und Komplement oder letzteres allein zu dem Blutkörperchen, so kommt es bis auf Tier 5 stets zur Hämolyse (siehe die Röhrchen 1 und 2 vom Tier 1—7).



Nr.	Blutbodensatz	Hammel-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse	Milzbodensatz	Hammel-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	w
15′	0,5	—	0,05	0,1	st	0,5	—	0,05	0,1	w
	0,5	—	—	0,15	Spchn.	0,5	—	—	0,15	0
2	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	w
30′	0,5	—	0,05	0,1	m-w	0,5	—	0,05	0,1	sw
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
3	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st
35′	0,5	—	0,05	0,1	st	0,5	—	0,05	0,1	st
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
4	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Spchn.
45′	0,5	—	0,05	0,1	m-w	4—5 0,5	—	0,05	0,1	Spchn.
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
5	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	0					
45′	0,5	—	0,05	0,1	0					
	0,5	—	—	0,15	0					
6	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Spur
$1^1/_2{}^h$	0,5	—	0,05	0,1	st	0,5	—	0,05	0,1	Spur
	0,5	—	—	0,15	Spchn. fragl.	0,5	—	—	0,15	0
7	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	sw	0,5	0,1 1 : 1000	0,05		m
4^h	0,5	—	0,05	0,1	sw	0,5	—	0,05	0,1	m
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
Normalblut	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	0					
	0,5	—	0,05	0,1	0					
	0,5	—	—	0,15	0					

Bei dem Normaltier, das kein Hammelblut erhielt, fehlt diese Hämolyse naturgemäß; denn ihr verfallen nur die injizierten artfremden Hammelblutkörperchen, nicht dagegen die arteigenen Mäuseblutkörperchen. Bei den Mäusen 1, 3, 6 und 7 ist diese Hämolyse der Hammelblutkörperchen gleich groß, einerlei ob man nur Komplement oder Komplement mit Hammelhämolysin zugibt. Daraus ergibt sich, daß die im Blut dieser Tiere kreisenden Hammelblutkörperchen bereits sämtlich oder doch ganz überwiegend mit einem Hämolysin, also dem normalen Hammelhämolysin der grauen Maus beladen sind. Bei den Mäusen 2 und 4 dagegen ist die Hämolyse bei Amboceptorzusatz größer als bei Komplementzusatz allein. Daraus ergibt sich, daß hier noch nicht sämtliche Hammelblutkörperchen des Blutes mit Hämolysin abgesättigt waren. Die beiden Versuche zeigen auch, daß etwa in dem als Komplement verwendeten Meerschweinchenserum enthaltene Normalhämolysine für Hammelblut nicht allein für die auftretende Hämolyse verantwortlich gemacht werden können. In der Milz dagegen sind stets ausschließlich mit Amboceptor abgesättigte Hammelblutkörperchen vorhanden; denn bei sämtlichen Tieren ist die Hämolyse in Röhrchen 1 und 2 gleich groß.

Weiterhin gibt der Versuch Auskunft über die relative Menge der Hammelblutkörperchen im Verhältnis zu den arteigenen in Blut und Milz der Mäuse. Auch bei erheblicher Lyse in den Röhrchen 1 und 2 wird die Menge des Blutbodensatzes im Vergleich zu Röhrchen 3 nicht wesentlich vermindert (s. linke Hälfte der Tabelle). Das kreisende Blut enthält also nur relativ wenig Hammelblutkörperchen, trotz der sehr beträchtlichen Injektionsmenge, welche etwa der halben eigenen Blutmenge der Tiere entspricht. Dagegen wird die übergroße Mehrzahl der Blutkörperchen, besonders der geschwollenen Milzen, gelöst, wie in den folgenden Versuchen noch näher ausgeführt wird. Die geschwollene Milz der mit Hammelblut injizierten grauen Mäuse enthält also ganz überwiegend Hammelblutkörperchen. Dies wird besonders auch in dem folgenden Versuch deutlich:

Versuch 2. 3 graue Mäuse werden mit Hammelblut, wie in Versuch 1, intravenös gespritzt, nach $4^1/_2{}^h$ entblutet und Blut und Milz, wie oben behandelt. Der Blutabguß ist überall ungefärbt.

Milz des Tieres 1	wohl vergrößert, dunkelschwarzrot	Abguß	rot
„ „ „ 2	stark vergrößert, schwarz	„	tiefrot
„ „ „ 3	nicht vergrößert, dunkelrot . . .	„	hellrot

Die Färbung der Milzabgüsse der Tiere 1, 2 und 3 verhält sich wie 2 : 3 : 1. Sämtliche Tiere haben braunroten Urin.

Nr.	Blut-bodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse	Milz-bodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	w
	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	w
	0,5	—	—	0,15	Spchn.	0,5	—	—	0,15	0
2	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	w
	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	w
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
3	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Spur
	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	Spur
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0

Die Menge des Milzbodensatzes von Tier 1, 2, 3 verhält sich schätzungsweise wie 3 : 6 : 1.

Nach der Hämolyse ist der Bodensatz in den Milzversuchen in den Röhrchen 1 und 2 fast weiß, enthält also keine wahrnehmbaren Mengen von roten Blutkörperchen mehr, während die drei Bodensätze der Röhrchen 3 rot sind.

Im Blut sind die Hammelblutkörperchen teils mit Amboceptor gesättigt, teils nicht (Unterschied zwischen Röhrchen 1 und 2). In der Milz dagegen sind nur mit Amboceptor beladene Hammelblutkörperchen. Durch Vergleich der Bodensätze in Röhrchen 1, 2 und 3 ist zu sehen, daß in der Milz die übergroße Mehrzahl der Blutkörperchen

gelöst ist, also Hammelblutkörperchen waren. Zwischen den einzelnen Sedimenten bei den Blutröhrchen dagegen ist kein grober Unterschied in der Menge feststellbar. Im Blut tritt also die sehr erhebliche Menge des eingespritzten Hammelblutes rasch quantitativ zurück, in der Milz dagegen ist bedeutend mehr Hammelblut als Mäuseblut. Diese beiden Versuche 1 und 2 zeigen das typische Verhalten. Vereinzelt wurden aber auch in der Milz der grauen Maus neben amboceptorbeladenen noch eine größere Menge amboceptorfreier Blutkörperchen festgestellt.

Versuch 3. 2 graue Mäuse erhalten je 0,5 ccm 100 %iges gewachsenes Hammelblut intravenös. Nach $4^1/_2$ Stunden werden sie durch Entbluten getötet. Die Blutkörperchen des Blutes und der Milz werden, wie in den Vorversuchen, gewonnen und ein analoger Versuch angesetzt.

Nr.	Blutbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse	Milzbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	m
	0,5	—	0,05	0,1	sw	0.5	—	0,05	0,1	sw
	0,5	—	—	0.15	0	0,5	—	—	0,15	0
2	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0 1 1 : 1000	0,05	—	m
	0,5	—	0,05	0,1	st—m	0,5	—	0,05	0,1	m
	0,5	—	0,05	0,15	Spchn.	0,5	—	—	0,15	0

Die erste der beiden grauen Mäuse enthält also in der Milz neben solchen Hammelblutkörperchen, welche mit Hämolysin abgesättigt sind, auch solche, welche noch kein Hämolysin gebunden haben. Ähnliches konnte auch in einem Versuch beobachtet werden, in dem der Zeitpunkt der Entblutung so gewählt wurde, daß nur sehr wenig ungelöste Hammelblutkörperchen in der Milz vorhanden waren, entgegen den bisher mitgeteilten Versuchen.

Versuch 4. 3 graue Mäuse erhalten intravenös je 0,5 100 %iges gewaschenes Hammelblut und werden nach rund 4 Stunden entblutet.

Maus	Urin	Milz	Milzabguß	Milzbodensatz	Blutabguß	Lunge
1	dunkelbraun	stark geschwollen, schwarzbraun	tiefrot	reichlich	etwas gelblich	weiß gebläht mit reichlichen Blutungen
2	dunkelbraun	vielleicht geschwollen, schwarzbraun	rot, heller als 1	ca. $^1/_5$ von 1	leicht gelblich	weiß gebläht, sehr seltene kleine Blutungen
3	dunkelbraun	geschwollen, schwarzbraun	tiefrot wie 1	zwischen 1 und 2	leicht gelblich	weiß gebläht, sehr zahlreiche, zusammenhängende Blutung.



Das Blut der Mäuse wird aufgefangen in 1,5 ccm eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung mit 1% Natriumcitrat. Die Milz wird verrieben in 1 ccm gekühlter physiologischer Kochsalzlösung. Nach Zentrifugieren werden die Abgüsse entfernt. Die Bodensätze werden wie oben verarbeitet.

Nr.	Blutbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse	Milzbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Serum	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	sw
	0,5	—	0,05	0,1	m	0,5	—	0,05	0,1	Sp
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
2	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	0	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Sp
	0,5	—	0,05	0,1	0	0,5	—	0,05	0,1	0
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
3	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	m-w	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Sp
	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	Sp
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	Spchen?
5% Hammelblut	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	c					
	0,5	—	0,05	0,1	0					
	0,5	—	—	0 15	0					

Bei der Maus 2 ist die Ausscheidung des eingespritzten Hammelbluts offenbar bereits im wesentlichen beendet, wie die Untersuchung des Blutbodensatzes ergibt. Auch bei Maus 1 und 3 sind nur sehr wenig Hammelblutkörperchen in der Milz . Von diesen aber sind im Versuch 1 vielleicht noch nicht alle vorher mit Normalhämolysin in der Blutbahn abgesättigt worden. Aber die Hämolyse ist hier überhaupt zu gering, um sichere Schlüsse ziehen zu können.

Dieser Versuch zeigt außerdem die starken individuellen Schwankungen, denen die Blutkörperchenauflösung bei verschiedenen Tieren unterliegt, so daß eine sichere zeitliche Fixierung des Ablaufs der Ausscheidung unmöglich wird.

Überschaut man nun die *Ergebnisse der sämtlichen Versuche*, so ergibt sich folgendes:

Bedingt durch die Injektion artfremden Bluts kommt es bei den Versuchstieren in der Regel zu einer *Milzschwellung*, welche zumeist so stark ist, daß sie ohne weiteres auffällig wird (genauere Gewichte siehe Versuche Nr. 5, 7, 14 15).

Die *Farbe der Milz* ist ebenfalls verändert und zwar ist sie ***teils schwarzrot, teils mehr braunrot.*** Zerquetscht man die dunkle Milz rasch im Mörser und schwemmt sie in ca. $1^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung auf, so wird der Abguß nach Zentrifugieren tiefrot gefärbt. ***Die Milz enthält*** in diesem Zustand freien, ***gelösten Blutfarbstoff.*** Die Stärke der Rotfärbung wechselt bei den einzelnen Tieren bis zu dem Dreifachen und übertrifft bei weitem jene geringe Rotfärbung, welche man häufiger auch beim Zerreiben normaler Milzen sieht.



Dagegen enthält das Blutserum niemals freien Blutfarbstoff in einer solchen Menge, daß es zu einer Rotfärbung käme, obwohl in der gleichen untersuchten Flüssigkeitsmenge bedeutend mehr Blut als Milzgewebe aufgeschwemmt ist. Der Zerfall des eingespritzten artfremden Bluts ist also nicht so rasch, daß eine Anstauung von Blutfarbstoff im Serum zustande käme. Immerhin kann die Blutauflösung so rasch sein, daß die Leistungsfähigkeit der Gallenfarbstoff bildenden Zellen in der Leber damit nicht Schritt halten kann. Es wird dann nicht mehr aller Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff weiter verarbeitet, und ein Teil wird noch als solcher durch die Niere ausgeschieden. So kommt es zur *Hämoglobinurie,* welche sich zumeist beobachten läßt.

Das intravenös eingespritzte artfremde Blut kann sich in der Blutbahn relativ lange halten. Noch $4^1/_2$ Stunden nach der Injektion konnte *Hammelblut im Kreislauf der grauen Mäuse* nachgewiesen werden. Freilich tritt es *quantitativ weit hinter der Menge der Mäuseblutkörperchen zurück,* obwohl doch die eingespritzte Hammelblutmenge ungefähr der Hälfte des arteigenen Blutes entspricht; denn wenn man das Sediment in einem Röhrchen 1 der obigen Versuche, in dem also ein völliges hämolytisches System enthalten ist, nach der Lyse mit dem Sediment eines nur Kochsalzlösung enthaltenden Kontrollröhrchens 3 vergleicht, so ist kein deutlicher Unterschied in der Menge sichtbar, so wie man das sonst aus hämolytischen Versuchen kennt. Umgekehrt dagegen besteht der *Bodensatz einer Milzaufschwemmung* ganz *überwiegend* aus *Hammel- und nicht* aus *Mäuseblutkörperchen* neben dem farblosen Milzgewebe. Denn wenn man zu den Milzaufschwemmungen Hammelhämolysin und Komplement gibt, so ist nach dem Eintritt der Hämolyse der Bodensatz fast ungefärbt. Nur noch wenige rote Blutkörperchen — Mäuseblutkörperchen — sind der Lösungswirkung des Hammelhämolysins entgangen. Der Gegensatz tritt im Vergleich zu der stark bluthaltigen Kontrollaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung (Röhrchen 3) deutlich hervor. Die in die Blutbahn eingespritzten artfremden Blutkörperchen verschwinden also mehr oder minder rasch wieder aus dem Gefäßsystem, und die Schwellung der Milz ist also dadurch zustande gekommen, daß sie in das Milzgewebe aufgenommen wurden und zwar in solcher Menge, daß dagegen der Gehalt des Organs an arteigenem Blut völlig zurücktritt.

Ein weiterer Unterschied zwischen Blut und Milz ist der folgende: Die in dem kreisenden Blut der Maus vorhandenen Hammelblutkörperchen sind zu einem Teil bereits von normalem Amboceptor besetzt, denn wenn man zu dem Blut der mit Hammelerythrocyten behandelten Maus nach dem Waschen Meerschweinchenserum zusetzt, so tritt ohne weiteres eine Hämolyse auf. Diese ist allerdings häufig nicht so stark wie dann, wenn man außerdem noch Hammelhämolysin



(Hammelkaninchenserum) zugibt. Daraus ergibt sich, daß wohl ein Teil der im Blut kreisenden artfremden Erythrocyten Amboceptor gebunden hat, jedoch nicht sämtliche. Freilich muß auch damit gerechnet werden, daß auch das als Komplement zugesetzte Meerschweinchenserum einige normale Amboceptoren gegen Hammelblut enthalten kann. Immerhin ist deren Anzahl erfahrungsgemäß überhaupt nicht so groß, daß eine derartig starke Hämolyse auftreten könnte und die im Einzelfalle mitausgeführte Kontrolle zeigte denn auch, daß nur eine spurweise Auflösung bei Zusatz von Meerschweinchenserum zu reinem Hammelblut auftritt.

Dagegen sind in der Milz ausschließlich oder doch ganz überwiegend solche Hammelblutkörperchen, welche normalen Amboceptor gebunden haben; denn bei sämtlichen Versuchstieren ist die Hämolyse der Milzaufschwemmung gleich stark, einerlei, ob man Hämolysin *und* Komplement zugibt oder nur Komplement. Die Milz nimmt also in erster Linie solche artfremde Blutkörperchen in sich auf, die vorher im Blut serologisch verändert worden sind. *Die einer grauen Maus intravenös eingespritzten Hammelblutkörperchen beladen sich im kreisenden Blut mit normalem Hämolysin* der grauen Maus *und werden darnach in die Milz abgeschoben, und zwar in solchen Mengen, daß eine sehr ausgeprägte Schwellung des Organs infolge dieses Zustroms entstehen kann.*

In der Blutbahn selbst kommt eine nennenswerte Auflösung der artfremden Blutkörperchen nicht zustande. Nach der intravenösen Injektion von Hammelblut bei der Maus kommt es auch nicht zu dem Auftreten von freiem Komplement im Plasma, wie der folgende Versuch zeigt:

Versuch 5. 2 weiße Mäuse erhalten je 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös und werden nach 20 Stunden entblutet. Das Blut wird in Citratkochsalzlösung aufgefangen und zentrifugiert.

5% iges Hammelblut	Hammel-Kan.-Serum	Kochsalzlösung	Mäuseplasma	Hämolyse
0,5	0,2 1 : 100 = 5 AE	—	0,4	0
0,5	0,2 1 : 100 = 5 AE	0,3	0,1	0
0,5	—	0,4	0,2	0
0,5	—	0,1	0,5	0
0,5	—	0,6	—	0

Auf die Injektion des artfremden Blutes hin ist also kein Komplement entstanden. Die Milzen der beiden Tiere sahen dunkelschwarzrot aus, die Gewichte betrugen 0,138 und 0,115 auf 20 g, liegen also an der oberen Grenze des Normalen.

Bei dem mit Hammelblut injizierten Mäusen fanden sich also im Blut selbst keine Anzeichen eines Blutzerfalls und es kann auch keine Anreicherung des hierzu notwendigen Komplements festgestellt werden.



Dagegen verfallen die Hammelblutkörperchen in der Milz der Maus leicht der Hämolyse, wie schon der Gehalt des Milzsaftes am freien Blutfarbstoff zeigt.

Ebenso wie in den früheren Untersuchungen über die Hämolyse nach Injektion von Hämolysin spielt bei diesen Lösungsvorgängen an den der Wirkung der Normalhämolysine verfallenden artfremden Blutkörperchen die Milz die Hauptrolle. Die Untersuchungen der Preßsäfte der übrigen Organe, wie Leber und Niere, zeigten, daß in der ersteren eine besonders in Anbetracht der Größe des Organs nur recht geringe hämolytische Wirkung vorhanden sein kann, während die Nieren offenbar gar keine blutlösende Wirkung ausüben, wie durch Vergleichung der Preßsäfte in den früheren Versuchen festgestellt werden konnte. Der folgende Versuch zeigt einen durchgeführten Vergleich zwischen Milz und Leber.

Versuch 6. 2 normale graue Mäuse und 2 normale weiße Mäuse werden entblutet in $1^1/_2$ ccm Citratkochsalzlösung. Die Milzen werden zerrieben in 1 ccm und die Leber in 1,5 ccm Kochsalzlösung. Weiterhin werden 2 graue und 2 weiße, welche vor 3 Stunden 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös erhalten hatten, entblutet, die Organe und das Blut in derselben Weise behandelt wie oben. Die Aufschwemmungen werden zentrifugiert, und die Bodensätze für einen später zu schildernden Versuch zurückgestellt.

Farbe der Abgüsse des Blutes und der Organzerreibung.

Nr. der Maus	Blut	Milz	Leber	Aussehen der Milz
1 weiß, unbehandelt	weiß	Spur rötlich	Spur rötlich	klein, hellrot
2 weiß, unbehandelt	weiß	etwas rötlich	rötlich ?	klein, hellrot
3 weiß, behandelt	weißgelbl.	Spur rötlich	Spur rötlich	klein, hellrot
4 weiß, behandelt	gelb	rot	rot	geschw., schwarzrot
1 grau, unbehandelt	weiß	Spur rötlich	Spur rötlich	mäßig groß, hellrot
2 grau, unbehandelt	weiß	Spur rötlich	Spur rötlich	mäßig groß, hellrot
3 grau, behandelt	gelblich	rot	rot	stark geschwollen, schwarzrot
4 grau, behandelt	gelblich	rot	rot	stark geschwollen, schwarzrot

Verhalten der Rotfärbung der Abgüsse.

Folgende Mischungen von 0,6 Milzabguß bzw. 0,8 ccm Leberabguß mit wechselnden Mengen physiologischer Kochsalzlösung sind gleich stark rot gefärbt.

Milz.

Nr. der Maus	Abguß und Kochsalzlösung	
weiß 2	0,6 ccm + 0,0 ccm	= 1
weiß 4	0,6 ccm + 2,4 ccm	= 5
grau 3	0,6 ccm + 5,4 ccm	= 10
grau 4	0,6 ccm + 1,8 ccm	= 4

Weiß 1, weiß 3, grau 1 und grau 2 sind heller, als das oben mit 1 bezeichnete weiß 2.



Leber.

Nr. der Maus	Abguß und Kochsalzlösung	
grau 1	0,8 ccm + 0,0 ccm	= 1
grau 2	0,8 ccm + 0,0 ccm	= 1
grau 3	0,8 ccm + 2,0 ccm	= $3^1/_2$
grau 4	0,8 ccm + 2,0 ccm	= $3^1/_2$

Die Abgüsse der Lebern der weißen Mäuse lassen sich nicht vergleichen, da sie wechselnde Mengen offenbar fettiger Substanzen in Suspension enthalten. Die mit 1 bezeichnete Färbung des Abgusses der Milz ist ungefähr gleich der mit 1 bezeichneten Färbung des Leberabgusses. Daraus ergibt sich, daß die Milz bedeutend mehr freien Blutfarbstoff enthält, als die Leber.

Auch nach der Injektion von anderen Blutarten tritt diese vorherrschende Rolle der Milz bei der Auflösung der artfremden Körperzellen eindeutig hervor, wie z. B. der folgende Versuch mit Kaninchenblut bei der Maus lehrt.

Versuch 7. Eine weiße Maus erhält 0,5 ccm gewaschenes Kaninchenvollblut intravenös. Nach $1^3/_4$ Stunden wird sehr starke Hämoglobinurie beobachtet. Das Tier wird entblutet. Die Milz ist stark geschwollen und dunkelrot = 0,25 g auf 20. Sie, sowie die übrigen Organe werden völlig zerrieben in 1 ccm physiolog. Kochsalzlösung.

	Abguß des Zentrifugats
7 Tropfen Blut in 1 ccm Citratkochsalzlösung . . .	gelblich, nicht rötlich
Milz „ 1 „ „ . . .	tiefrot
2 Nieren „ 1 „ „ . . .	hellrot
Leber „ 1 „ „ . . .	leicht rötlich

Aus den obigen Versuchen ergab sich, daß bei den verwendeten grauen Mäusen in der Mehrzahl der Fälle das gesamte in der Milz angesammelte Hammelblut mit Hämolysin beladen ist. Allerdings zeigten sich dabei schon individuelle Unterschiede, so daß bisweilen in der Milz neben Hämolysin beladenen Erythrocyten auch solche gefunden wurden, welche noch keinen hämolytischen Amboceptor gebunden hatten. Dieses Verhalten war nun in Parallelversuchen mit weißen Mäusen die Regel. Da diese Befunde vielleicht geeignet sind, die Gründe für das unterschiedliche Verhalten der Milz klarzulegen und damit einen Einblick in die Bedeutung des primären Hämolysingehaltes des Bluts zu geben, so seien diese Versuche näher besprochen.

Versuch 8. 8 weiße Mäuse erhalten je 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös. Je 2 Mäuse werden nach 15, 45 Minuten, $1^1/_2$ und 5 Stunden entblutet in 2 ccm Citratkochsalzlösung und die Milz wird in 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben. Der gesamte Blut- und der gesamte Milzbodensatz werden nach Entfernung des Abgusses in 1,5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Die Milzen sämtlicher Tiere waren vergrößert und dunkelrot bis schwarzrot gefärbt. Abgüsse der Milzzerreibung waren tiefrot gefärbt. Die Rotfärbung der



Milzabgüsse verhielt sich im Vergleichsversuch für die Mäusegruppen 1, 2, 3 und 4 wie 1 : 2 : 2,8 : 2,2. Die aufgeschwemmten Blut- und Milzbodensätze werden dann zum Versuch angesetzt analog Versuch 1.

Zeit	Blutbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Ser.	Physiol. NaCl	Hämolyse	Milzbodensatz	Ham.-Kan.-Serum	Meerschw.-Ser.	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	m	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	Spchn
15′	0,5	—	0,05	0,1	Sp	0,5	—	0,05	0,1	Spchn
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
2	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	w
45′	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	Spchn
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
3	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	m
$1^1/_2{}^h$	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	—	0,05	0,1	Spchn
	0,5	—	—	0,15	0	0,5	—	—	0,15	0
4	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	st	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	w
5^h	0,5	—	0,05	0,1	w	0,5	0,1 1:1000	0,05	0,1	Spchn
	0,5	—	—	0,15	sw	0,5	—	—	0,15	0
5	0,5	0,1 1:1000	0,05	—	c					
Kontrolle 5%	0,5	—	0,05	0,1	Sp					
Hammelblut	0,5	—	—	0,15	0					

Auch hier bei der weißen Maus werden also die eingespritzten Hammelblutkörperchen im kreisenden Blut mit Hammelhämolysin beladen, doch ist die Menge der mit Amboceptor beladenen Blutkörperchen stets nur sehr viel geringer als bei der grauen Maus, und zwar auch noch nach Stunden. Schon dies weist darauf hin, daß die Anzahl der zur Verfügung stehenden Normalamboceptoren geringer sein muß, als bei den grauen Mäusen. Dagegen ist die Stärke der Hämolyse in den Röhrchen 1 des Versuchs mit Milzbodensatz, welche ja ein Maß für die Gesamtmenge der in der Milz vorhandenen Hammelblutkörperchen darstellt, nicht erheblich geringer wie bei der grauen Maus. Sehr deutlich aber ist, daß in der Milz der weißen Maus sich sehr viel weniger mit Hammelhämolysin beladene Blutkörperchen ansammeln, wie bei der grauen Maus (vgl. Röhrchen 2). Das artfremde Blut strömt also auch bei der an entsprechendem Normalhämolysin armen weißen Maus in erheblichen Mengen in die Milz. Dieser Befund weist darauf hin, daß auch andere Faktoren als die Hämolysinbindung in der Blutbahn die Ursache des Abtransports in die Milz sein können, und weiterhin, daß das andersartige Verhalten der Milz bei der weißen Maus wohl durch eine geringere Anzahl zur Verfügung stehender Normalhämolysine gegen Hammelblut bedingt ist. Ehe jedoch diese letztere Frage weiter erörtert wird, soll noch in einem Vergleichsversuch das Verhalten der normalen Maus ohne in Betracht kommende Hammelblutinjektion angeführt werden.

Versuch 9. In diesem Versuch erhielten 6 weiße Mäuse versehentlich die allzu klein gewählte Menge von 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut intravenös, also viel zu wenig Hammelblutkörperchen, als daß dieselben nachher noch serologisch nachgewiesen werden können. Je 2 Mäuse werden entblutet nach 15, 45 Minuten, $1^1/_2$ und 5 Stunden. Die Milzgewichte der Tiere waren alle klein und betrugen

0,127 g für 20 g Körpergewicht
0,079 g „ 20 g „
0,089 g „ 20 g „
0,095 g „ 20 g „
0,087 g „ ·20 g „
0,067 g „ 20 g „

Die Blutabgüsse waren sämtlich ungefärbt, die Milzabgüsse eine Spur rötlich bis hellrot gefärbt. Mit den Blutbodensätzen wird ein Versuch angesetzt, wie bei Versuch 1.

Zeit	Blutbodensatz	Ham.-Kan.-Ser.	Meerschw.-Ser.	Physiol. NaCl	Hämolyse
1	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	Spchn.
15′	0,5	—	0,05	0,1	„
	0,5	—	—	0,15	„
2	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	„
$1^1/_2{}^h$	0,5	—	0,05	0,1	„
	0,5	—	—	0,15	„
3	0,5	0,1 1 : 1000	0,05	—	„
5^h	—	—	0,05	0,1	„
	0,5	—	—	0,15	„

Die Unterschiede in dem Verhalten der grauen und weißen Mäuse nach der Injektion von Hammelblut, wie sie sich besonders auch im Vergleich der Milzuntersuchungen in Versuch 2 und 8 ergaben, waren oben auf Differenzen in dem Gehalt des Serums an Normalharmolysinen für Hammelblut zurückgeführt worden. Diese Ansicht stützte sich auf Versuche folgender Art:

Versuch 10. 8 normale weiße und 8 normale graue Mäuse werden entblutet, und zwar stets 2 Tiere zusammen, so daß 4 weiße und 4 graue Serumproben untersucht werden. Inaktivierung des Serums eine $^1/_2$ Stunde bei 56°. 0,5 ccm steigender Serumverdünnungen werden mit 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut und 0,05 ccm Meerschweinchenserum 1 Stunde bei 37° gehalten. Dabei entstehende Hämolyse zeigt die folgende Tabelle:

Verdünnung	weiß 1 u. 2	weiß 3 u. 4	weiß 5 u. 6	weiß 7 u. 8	grau 1 u. 2	grau 3 u. 4	grau 5 u. 6	grau 7 u. 8
1 : 10	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	c	c	c
1 : 20	—	—	—	—	—	st	c	c
1 : 30	—	—	—	—	—	st	c	c
1 : 40	—	—	—	—	—	m	fc	fc
1 : 50	Spur	Spur	Spur	Spur	—	m	sst	fc
1 : 100	„	„	„	„	sw	w	m	st
0	„	„	„	„	sw	—	—	—



Die grauen Mäuse enthalten also in ihrem Serum recht beträchtliche Mengen von Normalhämolysin gegen Hammelblut. Das Serum grau 1 und 2 enthält außerdem hemmende Stoffe, welche die direkte Einstellung verhindern. Dagegen waren die acht untersuchten Sera von weißen Mäusen sämtlich frei von Hämolysin für Hammelblut. Dieses Verhalten war bei dem uns z. Z. dieser Versuche zur Verfügung stehenden Tiermaterial die Regel. Einmal wurde auch bei einer weißen Maus ein geringer Gehalt an Normalhämolysin für Hammelblut im Serum gefunden, während andererseits derselbe bei der grauen Maus auch bisweilen sehr gering sein, ja fehlen kann. Diese Ausnahmen gibt der folgende Versuch wieder.

Versuch 11. Einstellung des Serums einer weißen und einer grauen Maus, wie oben in Versuch 10.

Verdünnung	weiße Maus	graue Maus
1/1	st	sw
1/2	m	,,
1/4	sw	,,
1/8	sw	,,
1/16	sw	,,
Ham.-Kan.-Ser. 2 AE	c	—

Die Ergebnisse dieser direkten Hämolysineinstellungen werden bestätigt durch den folgenden Bindungsversuch:

Versuch 12. 2 weiße und 2 graue Mäuse werden einzeln entblutet in je 1 ccm Citratkochsalzlösung. Die klaren Abgüsse werden auf den gewaschenen und von Flüssigkeit befreiten Bodensatz von 2 ccm 5 proz. Hammelblut aufgefüllt, die Röhrchen aufgeschüttelt und für 1 Stunde in den Brutschrank gebracht. In einem Kontrollversuch wird der Blutbodensatz in Kochsalzlösuno aufgeschüttelt und analog weiter behandelt. Nach der Bindung werden die Röhrchen zentrifugiert, die Blutkörperchen einmal gewaschen, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu gleichen Teilen in je 2 Röhrchen verteilt. Zu dem ersten Röhrchen wird 1 Tropfen wirksames Komplement zugegeben und dann werden sämtliche für 1 Stunde in den Brutschrank gebracht und die Hämolyse am nächsten Tage abgelesen.

Tier	mit Meerschw.-Serum	ohne Meerschw.-Serum
weiß 1	Spur	0
weiß 2	,,	0
grau 1	st	0
grau 2	st	0
Kontrolle	Spur	0

Die Milzen der obigen Tiere wurden in 1 ccm Kochsalzlösung zerrieben und mit den Abgüssen der Zerreibung ein analoger Bindungsversuch angestellt. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle:



Tier	mit Meerschwein.-Serum	ohne Meerschwein.-Serum
weiß 1	Spur	0
weiß 2	Spur	0
grau 1	Spur	0
grau 2	Spur	0

Zusatz von Meerschweinchenserum allein hat also eine spurweise Hämolyse im Versuch hervorgerufen. Die mit dem Blutabguß der weißen Mäuse und mit den Milzabgüssen der weißen und grauen Mäuse behandelten Erythrocyten zeigen dasselbe Verhalten. Dagegen werden die mit dem Serum der grauen Mäuse vorbehandelten roten Blutkörperchen bei Komplementzusatz stark gelöst; sie allein haben also Amboceptoren gebunden. Während also das Blutserum der weißen Mäuse hämolysinfrei war, enthielt das Serum der grauen Mäuse im Bindungsversuch nachweisbare Mengen von Normalhämolysin. Dasselbe gibt ein analoger Versuch:

Versuch 13. Hier werden die Abgüsse von Blut, Milz und Leber zu einem Bindungsversuch in derselben Weise angesetzt

Tier	Blut		Milz		Leber	
	mit M.-S.	ohne M.-S.	mit M.-S.	ohne M.-S.	mit M.-S.	ohne M.-S.
weiß 1	w	0	Sp	0	Sp	0
weiß 2	Sp	0	Sp	0	Sp	0
grau 1	st	0	sw	0	sw	0
grau 2	st	0	Sp	0	Sp	0

Hier zeigt sich auch, daß die Normalhämolysine der grauen Maus vor allem im Serum kreisen, und daß die Organe Milz und Leber, wenn überhaupt, nur sehr wenig davon enthalten. Diese Befunde gelten als Regel für die vom April bis Anfang Juli ausgeführten Versuche. Später, im September und Oktober, war die übergroße Mehrzahl der untersuchten grauen Mäuse ebenfalls praktisch frei von normalem Hämolysin für Hammelblut. Da die verwandten grauen Mäuse an denselben Orten wie früher gefangen worden waren, so kann das unterschiedliche Verhalten nicht restlos aufgeklärt werden.

Entsprechend diesen primären Unterschieden in dem Gehalt des Serums an normalen Hammelhämolysinen bei weißen und grauen Mäusen besteht auch ein deutlicher Unterschied in der Bereitschaft zur Bildung von Immunhämolysinen bei den beiden Tiergruppen. Gleichzeitig ergeben sich bei diesen jetzt zu schildernden Versuchen auch wieder Unterschiede in der Reaktionsstärke der Milz.

Versuch 14. 4 graue und 3 weiße Mäuse erhalten je 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös und werden nach 8 Tagen entblutet. Eine weiße Maus erhält außerdem am 3. Tage noch eine zweite gleichartige Hammelblutinjektion. Der



Urin sämtlicher Tiere ist zur Zeit der Entblutung wieder wasserhell. Die Milzen sämtlicher Tiere sind hellrot, das Milzgewicht der 4 grauen Mäuse beträgt im Durchschnitt 0,176 g auf 20 g Körpergewicht, ohne Darm, das der 3 einmal behandelten weißen Mäuse 0,134 g auf 20 g Körpergewicht ohne Darm, das der zweimal behandelten weißen Maus 0,182 g auf 20. Die Milzschwellung hat also bei den grauen Mäusen länger angehalten, als bei den weißen. Die 3 Gruppen der Tiere werden jeweils zusammen entblutet und die 3 erhaltenen Serummischungen werden dann in ihrer Wirkung gegen Hammelblut eingestellt. 0,5 ccm Serumverdünnung + 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut + 0,05 ccm Meerschweinchenserum 1 Stunde 37°, Ablesung am folgenden Tag.

Serumverdünnung	graue Maus	weiße Maus 1 mal behandelt	weiße Maus 2 mal behandelt
1/90	c	c	
1/100	c	st	c
1/150	fc	m	c
1/200	m	—	c
1/300	—	—	c
1/400	—	—	m
1/500	—	—	w
1/1000	Sp	Sp	sw
0	0		—

Ein zweiter Versuch ergibt dasselbe Resultat.

Versuch 15. 2 graue und 3 weiße Mäuse, welche vor 7 Tagen 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös erhalten hatten, werden entblutet in 1 ccm 1 proz. Citratkochsalzlösung pro Maus. Die Abgüsse sind sämtlich wasserklar. Der Urin aller Tiere enthält keinen Blutfarbstoff, die Milzen sämtlicher Tiere sind hellrot, bei den weißen Mäusen klein, im Durchschnitt 0,137 g zu 20 g Körpergewicht, bei den grauen Mäusen groß: 0,270 g zu 20 g Körpergewicht.

Die Mischungen der Sera der grauen und der weißen Mäuse werden dann eingestellt. 0,5 ccm Serumverdünnung + 0,5 ccm Hammelblut + 0,05 ccm Meerschweinchenserum 1 Stunde 37°. Ablesung am folgenden Tag.

Serumverdünnung	graue Maus	weiße Maus
1/90	c	c
1/100	c	fc
1/150	c	st
1/200	c	st
1/300	c	m
1/400	fc	—
1/500	fc	—
1/600	st	—

Die weißen Mäuse haben also bei gleichem immunisatorischen Reiz weniger Immunhämolysin gebildet, als die grauen Mäuse. Außerdem waren die Milzen der grauen Mäuse in dieser Zeit der Hämolysinbildung durchschnittlich größer, als diejenigen der weißen Mäuse. Hieraus ergibt sich ein neuer Hinweis auf die Bedeutung der Milz bei

der Bildung von Hämolysin, auf den später noch zurückzukommen sein wird.

Macht man den Mäuseversuchen analoge Untersuchungen beim Kaninchen, so kann man nach Immunisierung mit Hammelblutkörperchen beobachten, wie sich auch hier die artfremden Erythrocyten in der Blutbahn mit Amboceptor beladen, um dann auffallend rasch aus ihr zu verschwinden. Dies entspricht den Angaben von *Schütze* und *Scheller*[1]), welche gefunden hatten, daß die Normalhämolysine des Kaninchens für Ziegenblut nach Injektion dieses Antigens verschwinden. Entsprechend der geringeren Bedeutung der Milz beim Kaninchen tritt dieses Organ jedoch bei der Hämolyse nicht so stark hervor, wie bei Maus und Meerschweinchen. Außerdem ist auffallend, daß in der ersten Stunde nach der Injektion des Blutes eine gewisse Anstauung des entstandenen freien Blutfarbstoffes im Plasma zustande kommt, welche dann trotz fortschreitender Hämolyse wieder abnimmt und verschwindet.

Versuch 16. 2 Kaninchen werden mit steigenden Mengen von gewaschenem Hammelblut immunisiert. 8 Tage nach der letzten Injektion ist die kleinste komplett lösende Serumdosis für 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut bei Zusatz von 0,05ccm Meerschweinchenserum für Kaninchen Nr. 1 = 0,001 ccm, für Kaninchen Nr. 2 = 0,00025 ccm.

Kaninchen Nr. 1, 3000 g, erhält 3 ccm gewaschenes Hammelvollblut intravenös; darnach leichter Schock. Nach $^1/_4$ Stunde 77 ccm gewaschenes Hammelvollblut intravenös innerhalb von 15 Minuten.

Nach 15 Minuten Blutentnahme I.

Nach 1 Stunde Blutentnahme II.

Es werden jedesmal mehrere Tropfen in 2 ccm zitrathaltiger physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen und zentrifugiert.

Abguß Nr. 1 tiefrot.

Abguß Nr. 2 rötlich.

Der Bodensatz von I und II wird mit je 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und folgender Versuch angesetzt:

Bodensatz-Aufschwemmung	Meerschw.-Serum	Hämolysin	I	II
0,5 ccm	0,05 ccm	5 lösende Dosen	w	0
0,5 „	0,05 „	—	m	0
0,5 „	—	—	Spch.	0

15 Minuten nach der Injektion finden sich also hämolysinbeladene Hammelblutkörperchen im Kreislauf; nach 1 Stunde sind sie aus dem Blut verschwunden.

Nach 4 Stunden erhält das Tier nochmals 20 ccm gewaschenes Hammelvollblut intravenös. Gesamtinjektionsmenge also 100 ccm.

15 Stunden nach der letzten Injektion tot. In der Bauchhöhle etwas blutig gefärbte Flüssigkeit, die Leber ist dunkelbraunrot, brüchig wie Milzgewebe. Die Milz ist dunkelbraunrot geschwollen, mit prall gespannter Kapsel. Nieren sind dunkler braun als Leber und Milz, sehr blutreich. Die Blase enthält tief dunkelrote blutige Flüssigkeit.

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **36**, 270. 1901.



Kaninchen 2. Innerhalb 16 Minuten 36 ccm gewaschenes Hammelvollblut intravenös. Blutentnahme I nach 20 Minuten, II nach 50 Minuten, III nach 2 Stunden wie oben.

Abguß I Spur rot, Abguß II tiefrot, Abguß III leicht rot; Prüfung der Bodensätze wie oben.

Bodensatz-Aufschwemmung	Meerschw.-Serum	Hämolysin	I	II	III
0,5 ccm	0,05 ccm	5 lösende Dosen	w	w	0
0,5 „	0,05 „	—	w	w	0
0,5 „	0,05 „	—	0	0	0

Das eingespritzte Hammelblut hat also bereits nach 20 Minuten Amboceptor gebunden, denn Zusatz von Meerschweinchenserum allein löst. Nach 50 Minuten wird noch derselbe Befund erhoben, nach 2 Stunden jedoch sind die Hammelblutkörperchen sämtlich aus dem Kreislauf des immunisierten Kaninchens verschwunden.

Überblickt man die *Ergebnisse* der bisherigen Versuche, so zeigt sich, daß artfremde Blutkörperchen nach Injektion in die Blutbahn im Körper der Maus der Auflösung verfallen und ausgeschieden werden. Der Mechanismus dieser Ausscheidung zeigt weitgehende Analogie zu dem vorher beschriebenen Vorgang der intravitalen Hämolyse nach Injektion von Immunserum. Das den Mäusen injizierte artfremde Blut (Hammelblut) belädt sich in der Blutbahn mit Normalamboceptor, jedoch kommt es im kreisenden Blut nicht zur Hämolyse und es tritt auch kein freies Komplement im Serum auf. Die artfremden Blutkörperchen sammeln sich vielmehr in großen Mengen in der Milz an, wo sie die arteigenen Blutkörperchen an Zahl bedeutend übertreffen können.

Die Tatsache des Abwanderns artfremder Blutkörperchen in die Milz hatten schon *Luckhardt* und *Becht*[1]) beobachtet. Sie konnten mit den Milzen von Hunden, die mit Ratten- oder Ziegenblut behandelt waren, im Immunisierungsversuch Hämolysine gegen Ratten- bzw. Ziegenblut hervorrufen und schlossen daraus auf die Ablagerung der injizierten artfremden Erythrocyten in der Hundemilz. Diese Anhäufung fremder Zellen in der Milz führt nun zu einer ohne weiteres sichtbaren Schwellung des Organs. Die Mehrzahl der in der Milz liegenden Hammelblutkörperchen ist mit Normalamboceptor abgesättigt. In der roten Pulpa kommt es nun zur Auflösung dieser präparierten Erythrocyten. Infolge davon nimmt die Milz eine dunkle (dunkelbraun bis schwarzrote) Färbung an. Diese Auflösung der mit Normalamboceptor beladenen artfremden roten Blutkörperchen in der Milz der Maus ist ein extracellulärer, also humoraler Vorgang, neben dem intracelluläre Verdauungsvorgänge keine Rolle spielen.

[1]) Americ. journ. of physiol. 1911, S. 257 (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Therap., Orig. Ref. 1911, S. 955).

Die individuellen Unterschiede in der Ausscheidungszeit und der Stärke der Absättigung mit Hämolysin in der Blutbahn werden auf Unterschiede in dem Gehalt an Normalhämolysin bei den verschiedenen Tieren zurückgeführt. Vergleichsversuche an einem eine Zeitlang zur Verfügung stehenden Stamm von grauen Feldmäusen mit reichlich Normalhämolysin und weißen hämolysinfreien Mäusen zeigen, daß bei letzteren die artfremden roten Blutkörperchen sich auch ohne vorherige Hämolysinbindung im Blut in der Milz ansammeln können. Einwirkung eines hämolytischen Amboceptors erscheint hiernach nicht die einzige Vorbedingung für die Zerstörung in der Milz zu sein, vielmehr muß angenommen werden, daß auch andere, nicht hämolytische Schädigungen die Blutkörperchen für die Ausscheidung in die Milzsinus präparieren können und daß der Zerstörung von Blutkörperchen in der Milz eine allgemeinere Bedeutung zukommt. Daß z. B. die Hämagglutinine ebenfalls in der Blutbahn gebunden werden und dann mit den Blutkörperchen in die Milz abwandern, wurde schon vorn mitgeteilt[1]).

Versuche mit vergifteten Blutkörperchen.

Die folgenden Versuche mit Phenylhydracin sollen nun zeigen, daß auch bei Vergiftung der Blutkörperchen eines Tieres mit einem chemischen Blutgift ein Abtransport der vergifteten Blutkörperchen in die Milz beobachtet werden kann.

Mit Phenylhydracin gelingt es bekanntlich, den Blutfarbstoff der ungelösten roten Blutkörperchen in Methämoglobin umzuwandeln. Dieser Vorgang kann einen derartigen Umfang annehmen, daß das gesamte Blut der Tiere braun bis sepiabraun wird. In den folgenden Versuchen wurden schwächere, untertödliche Vergiftungen gesetzt. Dabei konnte nun häufig ein Blutzerfall in der Milz festgestellt werden, der unter Umständen so stark werden kann, daß es gelegentlich sogar zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch die Nieren kommt.

Versuch 17. 5 Mäuse werden mit Phenylhydracin in folgender Weise behandelt:

21. II. 0,5 Phenylhydracin 1 : 5000 intraperitoneal, am Nachmittag dieselbe Dosis subcutan.

22. und 23. II. Morgens und mittags je 0,5 Phenylhydracin 1 : 5000 subcutan.

24. II. Vormittags 0,5 Phenylhydracin 1 : 5000 subcutan, nachmittags 0,5 Phenylhydracin 1 : 2500 subcutan.

25. II. 0,5 Phenylhydracin 1 : 1000 subcutan.

Nach $1^1/_2$ Stunden werden die Tiere entblutet. Die Maus 1 ist bereits nach der dritten Injektion am 22. II. eingegangen. Das Blut der Mäuse wird in Citratkochsalzlösung aufgefangen. Alle Mäuse sind auffallend blaß, keine hat dunklen Urin, bei allen Tieren kontrastiert die dunkelrote, jedoch nicht schwarze und

[1]) I. Mitteilung, S. 38.



etwas geschwollene Milz mit den blassen Bauchorganen (Niere, Leber). Die Milzgewichte der Mäuse 2—5 betrugen:

Maus 2	0,169 : 20
„ 3	0,166 : 20
„ 4	0,149 : 20
„ 5	0,105 : 20

Die Lungen enthielten bei sämtlichen Tieren dunkelrote bis braunrote, stecknadelkopfgroße Herde. Bei einem Tier ist die ganze Lunge von kleinsten roten Punkten durchsetzt. Das Gehirn der Mäuse ist ohne Veränderung.

A. Die Milz der Tiere wird mit 1 ccm, die Leber mit 2 ccm und die beiden Nieren mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und Sediment und Abguß gewonnen.

Tier Nr.	Organe	Bodensatz	Abguß
1	Milz	rot	sehr stark gelb
2	Blut	dunkelrot	gelblich
	Milz	„	stark rot
	Leber	gelbgrau	gelblich, Spur rötlich
	Nieren	„	gelblich
3	Blut	dunkelrot	gelblich
	Milz	„	stark gerötet
	Leber	graurot	gelblich rötlich
	Nieren	graugelb, etwas rötlich	gelb, Spirochäten rot
4	Blut	dunkelrot	gelblich
	Milz	„ bis gelbbraun	gerötet
	Leber	gelbgrau	gelbbraun
	Nieren	„	gelb
5	Blut	dunkelrot	gelblich
	Milz	„ sehr wenig gefärbtes Material	leicht gerötet
	Leber	graugelb	gelb
	Nieren	„	gelb

Bei 4 von den untersuchten 5 vergifteten Mäusen enthielt also die Milz freien roten Blutfarbstoff. Am deutlichsten war das bei Maus 2 und 3. Weiterhin fällt die rote Farbe der Milzen auf im Gegensatz zu den blutleeren Lebern und Nieren.

B. Die Bodensätze des Blutes werden mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß etwa 5% Aufschwemmungen entstehen. Blut 2 und 3 und Blut 4 und 5 werden gemischt und zusammen verwendet. Dann wird der folgende Versuch angesetzt, der nach 2 Stunden 37° abgelesen wird.

	Tier 2 u. 3	Tier 4 u. 5
1 ccm Blutaufschwemmung + 0,05 ccm MS.	0	0
1 „ „	0	0

Die Milzbodensätze werden gewaschen und in je 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die Bodensätze von 2 und 3 und 4 und 5 werden gemischt. Dann wird der folgende Versuch angesetzt, der nach 2 Stunden 37° abgelesen wird.

	Tier 2 u. 3	Tier 4 u. 5
1 ccm Milzbodensatzaufschwemmung + 0,05 ccm MS.	braun	gelblich
1 „ „	braun	gelblich



Die Bodensätze bei 2 und 3 sind sepiabraun, bei 4 und 5 graugelb. Diese Versuche unter B. zeigen, daß die Blutkörperchen des Blutes und der Milz nicht mit Amboceptor abgesättigt waren. Die unter A. beschriebenen Lösungsvorgänge in der Milz sind also auf andere Ursachen zurückzuführen.

Die Milzabgüsse von Tier 2 und 3 werden gemischt, ebenso die von Tier 4 und 5. Dann wird folgender Versuch angesetzt, der nach 2 Stunden 37° und weiteren 18 Stunden Zimmertemperatur abgelesen wird.

	Tier 2 u. 3	2 Stunden	18 Stunden
1.	0,5 Abguß + 0,5 5 proz. Meerschw.-Blut + 0,05 MS. . .	wie 5	braun
2.	0,5 „ + 0,5 „ Mäuseblut + 0,05 MS.	„ 5	„
3.	0,5 „ + 0,5 „ Meerschw.-Blut	„ 5	„
4.	0,5 „ + 0,5 „ Mäuseblut	„ 5	„
5.	0,5 „	rot	rot
6.	+ 0,5 5 proz. Meerschw.-Blut + 0,5 MS 0,5 NaCl	0	0
7.	+ 0,5 „ Mäuseblut + 0,5 MS 0,5 NaCl . .	0	0

Die Rötung der Milzabgüsse war von vornherein viel ausgesprochener, wie bei sämtlichen unverdünnten Abgüssen von allen anderen Organzerreibungen (siehe A.). Beim Stehenlassen bei Zimmertemperatur hat sich nach Zusatz von Meerschweinchenserum (MS.) die Rötung in Braun umgewandelt. Das Sediment jedoch ist in allen Röhrchen gleichmäßig rot. Der Versuch mit den Abgüssen 4 und 5 fällt genau so aus. Die Milzabgüsse enthielten also kein freies Hämolysin.

In der Milz ist also, wie ein Überblick über den ganzen Versuch nun zeigt, stets die intravitale Hämolyse viel stärker, als in den übrigen Organen. Dagegen gelingt es nicht, freie oder gebundene Amboceptoren in den Blutkörperchen des Blutes oder der Milz nachzuweisen. Die anfängliche Hämolyse in der Milz, welche zur Bildung von freiem *rotem* Blutfarbstoff führt, wird weiter geführt bis zur Braunfärbung sowohl bei Zusatz von Milz, wie auch bei Zusatz von frischem Meerschweinchenserum, das jedoch langsamer wirkt als die Milz. Ebenso färben sich auch die sämtlichen Organsedimente fortschreitend braun. Wegen dieser im Reagenzglas fortschreitenden Braunfärbung aus dem roten Ton heraus ist es notwendig, die Ablesungen nach wenigen Stunden zu machen, denn mit der Braunfärbung kommt es auch zum Abblassen.

Während also in diesem Versuch bei vier Tieren die in der Milz befindlichen roten Blutkörperchen ganz allgemein der nachträglichen Einwirkung des gebundenen Giftes erliegen, kann man analoge Beobachtungen im Blut nicht machen. Dies weist darauf hin, daß in der Milz der Prozentsatz der vergifteten Blutkörperchen den der normalen bei weitem überwiegt, ja daß praktisch überhaupt nur vergiftete Blutkörperchen in der Milz liegen können, während gleichzeitig im Blut selbst die übergroße Mehrzahl normales Verhalten zeigt. Auch hier ergibt sich also ganz so, wie bei der Einspritzung von Immunhämolysin oder von artfremden Erythrocyten eine *Anhäufung der unbrauchbaren roten Blutkörperchen in der Milz.*



Im folgenden Versuch wird diese übernormale Rotfärbung des Abgusses der Milzzerreißung, welche nach Phenylhydracinvergiftung beobachtet werden kann, nochmals an einem Beispiel gezeigt, wenn auch betont werden muß, daß dieser Befund nicht mit Regelmäßigkeit nach der Vergiftung erhoben werden konnte.

Versuch 18. 2 weiße Mäuse erhalten je 0,5 ccm Phenylhydracin 1 : 500 intraperitoneal. nach $1^1/_2$ Stunden werden die Mäuse durch Schlag auf den Kopf betäubt und rasch die Milz des überlebenden Tieres entnommen, sofort zerrieben, mit 0,8 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und zentrifugiert. Zwei unbehandelten normalen Mäusen wird die Milz ebenso entnommen.

a) Phenylhydracin-Mäuse:

Maus 1 Milzabguß bräunlichgelb.
Maus 2 rot mit leichtem Stich ins Braune.

b) Normale Mäuse:

Maus 1 Milzabguß hellrötlich.
Maus 2 hellrötlich.

0,6 Milzabguß der Phenylhydracinmaus 2 + 0,3 ccm aq. dest. gibt ungefähr die Rötung, wie bei den normalen Tieren 1 und 2; doch ist außerdem ein dort nicht vorhandener brauner Ton zu sehen.

Die Zerstörung von Blutkörperchen in der Milz nach Phenylhydracinvergiftung erreichte jedoch gewöhnlich nicht einen so hohen Grad, daß es zur Hämoglobinurie kommt. Immerhin konnte auch diese gelegentlich bei solchen Tieren beobachtet werden, welche vor der Giftinjektion mit normalem Serum behandelt worden waren, also eine Milzreizung durchgemacht hatten (s. erste Mitteilung S. 21).

Versuch 19. 2 Mäuse erhalten je 1,0 normales Pferdeserum intraperitoneal und gleich darauf 1 ccm Phenylhydracin 1 : 2000 subcutan im Rücken.

Maus 1 getötet nach 1 Stunde. Blut in Citratkochsalzlösung aufgefangen. Blutabguß ungefärbt, Bodensatz braunrot. Milz groß, dunkelrot 0,136 g : 20. Zerrieben mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, Abguß stark rot, Bodensatz braun. Urin dunkelrot. Der Abguß der Leber- und Nierenzerreibung ist leicht rötlich, Bodensatz gelbbraun ohne Rötung.

Die Abgüsse werden mit 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut versetzt, 1 Stunde bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Bodenastz des Hammelblutes in dem Abguß von Blut, Nieren, Leber hellrot wie die Kontrollen. Der Bodensatz des Hammelblutes in dem Milzabguß ist sepiabraun. Die vorher rote Färbung des Milzabgusses selbst ist in Braun umgeschlagen.

Die roten Blutkörperchen im Blut und in den Organen der vergifteten Maus enthalten gebundenes Gift: sie werden nachträglich braun. Die Milz enthält außerdem freies Gift: Der Milzabguß färbt frische rote Blutkörperchen braun.

Die in der Milz angehäuften Blutkörperchen sind in der überwiegenden Mehrzahl durch das eingespritzte Gift verändert. Dies ergibt sich daraus, daß sie einer nachträglichen Einwirkung des Giftes erliegen, wenn man sie in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt. Der



Blutfarbstoff wird braun gefärbt und schließlich gebleicht, so daß das Milzsediment grauweiß aussieht. Im Blut der vergifteten Tiere sind jedoch immer noch viele Blutkörperchen, welche diese Reaktion nicht geben, also nicht vergiftet wurden.

Die während des Kreislaufs mit dem Phenylhydracin zusammengekommenen und dadurch geschädigten Erythrocyten häufen sich also in ganz besonderem Maße in der Milz an, ganz ähnlich, wie dies früher für rote Blutkörperchen gezeigt wurde, welche sich mit Hämolysin oder Agglutinin beladen haben.

Versuch 20. 5 Mäuse erhalten 1 ccm normales Pferdeserum intraperitoneal und darauf 1 ccm Phenylhydracin 1 : 2000 subcutan. Die Mäuse werden durch Entbluten in Citratkochsalzlösung getötet, die Organe, wie oben geschildert, zerrieben und weiter behandelt. Maus 1 getötet nach 1 Stunde, Blutabguß nicht rot, Milz 0,066 g: 20 rot, etwas bräunlich, Abguß rot, Bodensatz braun, Leberabguß etwas gerötet, Leberbodensatz rot. Nierenabguß nicht gerötet, Bodensatz rot.

Maus 2, getötet nach 1 Stunde. Blutabguß *nicht gerötet*, Bodensatz nicht deutlich braun, Milz 0,029 : 20 rotbraun. Abguß nicht gerötet, Bodensatz braun, Abguß von Leber und Niere nicht gerötet. Bodensatz rot.

Maus 3 getötet nach 2 Stunden. Blutabguß nicht gerötet, Bodensatz etwas braun, Milz 0,077 g: 20 rot, Abguß rot, Bodensatz rötlich. Abguß von Leber und Nieren spurenweise gerötet, Bodensatz rötlich.

Maus 4 getötet nach $2^1/_2$ Stunden, Blutabguß nicht gerötet, Bodensatz etwas braun, Milz 0,0675 g : 20 rot, Abguß rot, Bodensatz rot. Abgüsse von Nieren und Leber leicht rötlich, Bodensatz rot.

Maus 5 getötet nach $2^3/_4$ Stunden. Blutabguß nicht gerötet, Bodensatz dunkelrot, Milz 0,044 g : 20 rot, Abguß rot, Bodensatz rotbraun.

Der Organsaft der Milz der vergifteten Mäuse unterscheidet sich also in der Mehrzahl der Fälle von dem der Leber und Niere wiederum durch eine ausgesprochene Rotfärbung. Gleichzeitig fällt auf, daß die Bodensätze der Milz, mit Ausnahme von Tier 4, eine abnorme Braunfärbung zeigen, welche sowohl im Blut wie in Leber und Niere nicht deutlich ist und auf eine besonders starke Vergiftung der in der Milz vorhandenen roten Blutkörperchen hindeutet. Daß dieses tatsächlich der Fall ist, zeigt die folgende Beobachtung.

Die Milzbodensätze 1—5 werden mit 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt, 1 Stunde bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Die Färbung der Milzflöckchen ist bei Tier 4 rötlich, bei allen anderen gelblichweiß bis grauweiß.

Trotzdem also das etwa noch vorhandene freie Gift der Organflüssigkeit der Milz entfernt wurde, ist dennoch der gesamte rote Blutfarbstoff des Milzgewebebreies der nachträglichen Wirkung des Phenylhydracins verfallen. Reaktionen von gleicher Stärke konnten in dem Organbrei von Leber und Niere und in dem Blutsediment nicht gesehen werden. Hieraus geht hervor, daß die in der Milz abgelagerten Blutkörperchen sämtlich oder doch in überwiegender Mehrzahl der Giftwirkung vorher verfallen war, während im Blut und in den übrigen



Körperorganen noch reichlich nicht vergiftete Erythrocyten vorhanden waren. Also auch bei einer intravitalen Vergiftung der roten Blutkörperchen mit einem chemischen Blutgift sammeln sich die geschädigten Blutzellen vor allem in der Milz an. Ob nun darüber hinaus die endgültige Auflösung auch der Phenylhydracin-Erythrocyten in der Milz durch Hyämolsinwirkung zustande kommt, konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Im Serum von Mäusen, welche selbst mehrfach mit Phenylhydracin behandelt worden waren, und eine starke Anämie zeigten, waren weder Hämolysine für die Blutkörperchen anderer behandelter Tiere, noch für normale oder mit Phenylhydracin vorbehandelter Erythrocyten vorhanden.

Versuch 21. 26. IV. 16 Mäuse erhalten je 0,5 Phenylhydracin 1 : 5000 intraperitoneal und nach 5 Stunden dieselbe Menge subcutan.

30. IV. Injektion von 0,5 Phenylhydracin 1 : 2000 subcutan.

4. V. 0,5 Phenylhydracin 1 : 1000 subcutan.

9. V. 8 Mäuse werden entblutet, 3 überleben, die übrigen sind während der Behandlung eingegangen. Die Milzen der Mäuse sind durchgängig groß, jedoch nicht schwarzrot.

1.	0,15 g
2.	0,40 g
3.	0,31 g
4.	0,25 g
5.	0,42 g
6.	0,36 g
7.	0,18 g
8.	0,23 g
Durchschnitt	0,29 g : 20 g.

Durch die dreimalige Behandlung mit untertödlichen Dosen von Phenylhydracin ist also bei den Mäusen ein Milztumor entstanden, der ungefähr das Dreifache des normalen beträgt. Die Milzen fallen auf durch ihre frischrote Farbe im Gegensatz zu den hellbraunen anämischen Lebern und Nieren, überhaupt sehen die ganzen Tiere blaß aus. Die Vergiftung hat also zur Anämie geführt.

A. Das Blut der 8 Mäuse wird in 10 ccm Citratkochsalzlösung aufgefangen und zentrifugiert., Das so erhaltene verdünnte Plasma wird gewonnen, der Bodensatz wird mehrfach gewaschen, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt = Phenylhydracin-Erythrocyten.

B. Blut von 8 normalen Mäusen wird in 5 ccm Citratkochsalzlösung aufgefangen und zentrifugiert. Das verdünnte Plasma der Bodensätze wird gewonnen = N-Plasma der Bodensätze wird mehrfach gewaschen, mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt = N-Erythrocyten.

C. 1,7 ccm N-Erythrocyten + 1 ccm Phenylhydracin 1 : 1000 20 Minuten bei Zimmertemperatur, dann gewaschen und die braunen Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt = 1 : 1000 Phenylhydracin-Erythrocyten.



D. 1,7 ccm N-Erythrocyten + 1 ccm Phenylhydracin 1 : 10 000 20 Minuten bei Zimmertemperatur, dann gewaschen und die roten Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. = 1 : 10 000 Phenylhydracin-Erythrocyten.

1.	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	Phenylhydrazin-Erythrocyten .	+ 0,1 MS.	Sp.
	0,5	NaCl	+ 0,5	Phenylhydracin-Erythrocyten .	+ 0,1 MS.	Sp.
	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	Phenylhydracin-Erythrocyten .	+ 0,1 MS.	Spchr.
2.	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	N-Erythrocyten	+ 0,1 MS.	Spchr.
	0,5	NaCl	+ 0,5	N-Erythrocyten	+ 0,1 MS.	Spchr.
	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	N-Erythrocyten		0
3.	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	1 : 1000 Phenylhydrac.-Erythr.	+ 0,1 MS.	wohl 0
	0,5	NaCl	+ 0,5	1 : 1000 Phenylhydrac.-Erythr.	+ 0,1 MS.	„ 0
	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	1 : 1000 Phenylhydrac.-Erythr.	+ 0,1 MS.	„ 0
4.	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	1 : 10 000 Phenylhydrac.-Erythr.	+ 0,1 MS.	0
	0,5	NaCl	+ 0,5	1 : 10 000 Phenylhydrac.-Erythr.	+ 0,1 MS.	0
	0,5	Phenylhydracinplasma	+ 0,5	1 : 10 000 Phenylhydrac.-Erythr.		0
5.	1,0	Phenylhydracinplasma	+ 0,2	Hammel-Kan.-Serum 1 : 200	+ 0,1 1/1 Hammelblut	0
	1,0	N-Plasma	+ 0,2	Hammel-Kan.-Serum 1 : 200 .	+ 0,1 1/1	0

Ablesung nach 1/2 Stunde bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur. Die Röhrchen unter 3 und 4 sind ganz leicht braun gefärbt.

Hämolysin vom Amboceptortyp war demnach in dem Serum der mehrmals mit Phenylhydracin behandelten Mäusen nicht nachweisbar. Die Auflösung der von dem Blutgift geschädigten Erythrocyten ist also jedenfalls nicht durch freies Hämolysin des Blutserums bedingt.

Organe.

Die Milzen von 3 der vergifteten Tiere werden mit 3 ccm Kochsalzlösung zerrieben, durch Gaze filtriert und zentrifugiert; ebenso die normalen Milzen. Die sämtlichen Lebern werden mit 5 ccm Kochsalzlösung zerrieben und behandelt, wie die Milzen; ebenso die normalen Lebern. Die Nieren werden mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung verarbeitet. Die Farbe der Abgüsse zeigt die folgende Zusammenstellung:

Phenylhydracin-Milzen	rötlich
Normal-Milzen	rötlich
Phenylhydracin-Lebern	leicht rötlich
Normal-Lebern	leicht rötlich
Phenylhydracin-Nieren	Spur rötlich
Normal-Nieren	Spur rötlich

Es besteht also kein Unterschied zwischen den Organen der vergifteten und der normalen Tiere.

Es wurde nun geprüft, ob sich in Leber und Milz mit Amboceptoren gesättigte rote Blutkörperchen befinden. Dazu wird der Bodensatz der Organe mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu gleichen Teilen in 2 Röhrchen verteilt. Zu dem einen derselben wird 0,1 ccm frisches Meerschweinchenserum zugesetzt. Ablesung der Hämolyse nach 1 Stunde bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur.



1. Phenylhydracinmilz	+ MS.	hellrot
2. Phenylhydracinmilz	ohne MS.	hellrot
3. Normalmilz	+ MS	hellrot
4. Normalmilz	ohne MS.	hellrot
5. Phenylhydracinleber	+ MS	leicht rötlich
6. Phenylhydracinleber	ohne MS	leicht rötlich
7. Normale Leber	+ MS.	leicht rötlich
8. Normale Leber	ohne MS	leicht rötlich

Die Röhrchen 1—4 und 5—8 sind gleichmäßig gefärbt; die letzteren bedeutend heller als die ersteren.

Nachdem hiermit auch der Nachweis gebundener Hämolysine selbst in der Milz, also der Hauptstätte der Zerstörung, mißlungen war, mußte angenommen werden, daß Hämolysin vom Amboceptorencharakter bei der Auflösung der mit Phenylhydracin in der Blutbahn geschädigten Erythrocyten keine wesentliche Rolle spielen.

Die mit dem Gift im kreisenden Blut beladenen roten Blutkörperchen haben also genau so wie die mit Normal- oder Immunhämolysin abgesättigten Erythrocyten die Tendenz, sich in der Milz anzusammeln. Die weitere Verarbeitung und Auflösung erfolgt jedoch dann offenbar auf verschiedene Weise.

Daß übrigens auch *mit Isolysin beladene rote Blutkörperchen sich in der Milz anhäufen können*, zeigt die Beobachtung an einem Pferd, welches im Anschluß an die Injektion vom arteigenen Erythrocyten anderer Pferde vorübergehende Hämoglobinurie gezeigt hatte und 2 Tage nach der letzten Blutinjektion geschlachtet wurde. In der Milz waren reichlich mit Lysin beladene Blutkörperchen, welche sich auf Zusatz von Meerschweinchenserum allein lösten, während die Blutkörperchen des Blutes auf Komplementzusatz praktisch unverändert blieben. In den Milzen anderer Pferde, bei welchen die Blutinjektionen längere Zeit zurücklagen, konnte ein gleicher Befund nicht erhoben werden.

Bei der Ausscheidung von arteigenem Blut anderer Individuen, welche z. B. zum Zweck der Bluttransfusion vielfach verwendet wird, können also intravitale hämolytische Vorgänge von dem gleichen Mechanismus ablaufen, wie bei der Ausscheidung artfremden Blutes und der Zerstörung des arteigenen Blutes nach Injektionen von Immunhämolysin.

Zusammenfassung.

1. a) In die Blutbahn von Mäusen eingespritzte Hammelblutkörperchen verfallen der intravitalen Zerstörung. Der Mechanismus dieser Hämolyse zeigt weitgehende Analogie zu den Erscheinungen nach der Injektion von Immunhämolysin bei der Maus.

b) In die Blutbahn der Mäuse eingespritzte Hammelblutkörperchen beladen sich dort je nach dem Gehalt des Serums an fertigem Normal-

hämolysin schneller oder langsamer mit Amboceptor. Eine Auflösung der Hammelblutkörperchen findet jedoch in der Blutbahn nicht statt.

c) Die mit Hammelhämolysin beladenen Blutkörperchen sammeln sich in der Pulpa der Milz an, die arteigenen Blutkörperchen an Zahl übertreffend und verfallen der Auflösung. Damit *kann* es zum Tumor niger kommen.

d) Analoge Erscheinungen in der Leber treten quantitativ zurück.

e) Der bei der Auflösung der artfremden Blutkörperchen freiwerdende Blutfarbstoff kann als Hämoglobin und als Methamoglobin durch die Nieren ausgeschieden werden (Hämoglobinurie).

f) Dagegen konnte niemals ein deutlicher Ikterus gesehen werden, ebenso fehlen die bei der Injektion von Immunserum beobachteten Schockerscheinungen und die Hämorrhagien.

g) Besonders wohl bei solchen Mäusen, welche nicht über genügend Normalhämolysin verfügen, können sich auch nicht mit Hämolysin abgesättigte artfremde Blutkörperchen in der Milz ansammeln, analog den unter 3 geschilderten Verhältnissen.

2. Auch arteigene Blutkörperchen von fremden Individuen können sich, wie eine Einzelbeobachtung zeigte, mit Isohämolysin beladen in der Milz anhäufen.

3. a) Spritzt man der Maus salzsaures Phenylhydracin ein, so werden die Blutkörperchen in der Blutbahn vergiftet und infolge Methämoglobinbildung braun gefärbt ohne vorausgegangene Hämolyse; dabei wird das zuerst frei kreisende Gift an die roten Blutkörperchen gebunden.

b) Bei entsprechend gewählten Versuchsbedingungen kann man beobachten, daß die überwiegende Zahl der in der Milz befindlichen Erythrocyten vergiftet ist, während in der Blutbahn keine vergifteten Blutkörperchen mehr nachzuweisen sind. In der Leber findet eine solche Anhäufung nicht statt, was schon daraus hervorgeht, daß die Leber der betr. Tiere auffallend hell und blaß, die Milz dagegen tiefdunkelrot aussieht.

c) Gleichzeitig kann in der Milz eine übernormale Menge von freiem Blutfarbstoff auftreten und gelegentlich kommt es auch zur Hämoglobinurie.

4. Die Milz speichert also ganz allgemein in der Blutbahn kreisende, durch Immunserum oder Gift geschädigte oder aber an sich schon unbrauchbare artfremde rote Blutkörperchen in ihrer Pulpa auf, um sie dann aufzulösen.

An diesem Auflösungsprozeß scheinen nach der Einwirkung von chemischen Blutgiften Hämolysine vom Amboceptortyp nicht teilzunehmen.



(Aus der Bakteriologisch-serologischen Abteilung der Höchster Farbwerke und dem Laboratorium der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Frankfurt a. M.)

Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse.

IV. Die Bedeutung des Reticulo-Endothels.

Von

R. Bieling und S. Isaac.

(Eingegangen am 15. März 1922.)

Die früher mitgeteilten Versuche hatten die bedeutungsvolle Rolle der Milz bei der Ausscheidung in der Blutbahn veränderter Blutkörperchen gezeigt. Weitere Untersuchungen an Tieren, welchen die Milz operativ entfernt worden war, hatten dann ergeben, daß es sich hierbei nicht um eine der Milz allein zukommende Funktion handelt, wenn auch dieses Organ normalerweise bei der Blutzerstörung ganz besonders in den Vordergrund tritt. Es muß daher angenommen werden, daß die für die hämolytischen Vorgänge notwendige Gewebsart in der Milz besonders reichlich vorhanden ist, daß sie jedoch auch sonst im Körper verbreitet ist. Damit ergab sich die Notwendigkeit, das diesen Forderungen entsprechende reticulo-endotheliale Gewebe einer besonderen Prüfung zu unterziehen. Hierzu stand die Methode der Verstopfung dieser Gewebsart mit Metallkörnchen zu Gebote, wie sie zuerst von *Lepehne*[1]), später von *Eppinger*[2]) angewandt wurde. In den folgenden Versuchen ist diese Blockade des Reticulo-Endothels durch Injektion von Eisenzucker erzielt worden (s. u.). Die histologische Untersuchung der mit 0,3—0,6 ccm einer 10 proz. wässerigen Lösung intravenös gespritzten Mäuse ergab nach der Färbung von *Turnbull*, daß die Zellen des Milzreticulums und die *Kupffer*schen Sternzellen der Leber vollgefüllt mit Eisenkörnchen waren. Da es jedoch von vornherein klar war, daß eine derartige Anfüllung der Zelle mit Fremdkörpern nicht notwendigerweise zu einer völligen Funktionsaufhebung führen muß, so wurde außerdem auch die Milzexstirpation bei einem Teil der zu prüfenden Tiere ausgeführt. So konnte nicht nur eine Funktionsverminderung des zu untersuchenden Gewebes erzielt werden,

[1]) Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 55. 1917.
[2]) *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen S. 67.



sondern auch gleichzeitig eine gerade bei der Maus relativ sehr erhebliche Menge des funktionierenden Gewebes selbst mit der Milz entfernt werden. Der Vergleich der Ergebnisse, welche mit jeder der beiden Methoden einzeln sowie mit ihrer Kombination erzielt wurden, gaben dann den gewünschten Einblick.

Als erstes wurde untersucht, in welcher Weise die Eisenzuckerinjektion die Ausscheidung des später eingespritzten artfremden Blutes beeinflußt, nachdem der normale Ausscheidungsmechanismus desselben vorn besprochen worden war.

Versuch 1. 18. VII. 4 *graue* Mäuse erhalten je 0,1 g Eisenzucker in 0,3 NaCl gelöst intravenös.

18. VII. Die Mäuse erhalten nun 0,5 ccm 100 proz. Hammelblut intravenös.

$1^1/_2$ Stunde nach der Hammelblutinjektion haben 2 Mäuse braunen Urin, 2 ungefärbten Urin.

$1^1/_2$ Stunden. 1. Maus entblutet. Urin dunkelbraun. Milz mäßig groß, schwarz Milzabguß (Milz mit 1 ccm phys. NaCl zerrieben) dunkelrot. Blutabguß wasserhell.

2. Maus entblutet. Urin ungefärbt. Milz sehr klein, jedoch dunkel*braun*. Leber hellgelb.

3. Maus entblutet. Urin dunkelbraun. Milz dunkelbraunrot, ganz enorm geschwollen 0,77 g : 20. Die Leber ist dunkel*braun*.

4 Stunden. 4. Maus entblutet. Urin ungefärbt. Milz nicht vergrößert, rot, Abguß hellrot wie normal. Blutabguß ungefärbt.

Bei Maus 1 ist auf die Injektion des artfremden Blutes hin das übliche Bild der schwarzen Milzschwellung mit Hämoglobinurie entstanden. Auch die Maus 3 hat Hämoglobinurie, während Maus 2 und 4 bei normal großer Milz die Blutausscheidung durch den Urin vermissen lassen.

Die Bodensätze von Blut und Milz der Maus 1 und 4 werden mit je 1,5 ccm physiol. NaCl aufgenommen und in 3 Röhrchen je 0,5 ccm verteilt.

Röhrchen 1:
0,5 ccm Aufschwemmung + 0,1 ccm Ambozeptor f. Hammelblut + 0,05 ccm MS.

Röhrchen 2:
0,5 ccm Aufschwemmung . . . . + 0,05 ccm MS.

Röhrchen 3:
0,5 ccm Aufschwemmung . . . .

Maus 1	Blutbodensatz	1. st	(die Hämolyse ist sehr viel stärker, als diejenige des Milzröhrchen 1 und 2, jedoch noch größerer Rest ungelösterBlutkörperchen).	Milzbodensatz	1. fc	(in dem Milzbodensatz sind praktisch keine Blutkörperchen mehr vorhanen = fc).
		2. st			2. fc	
		3. 0			3. 0	
Maus 4	Blutbodensatz	1. 0		Milzbodensatz	1. 0	
		2. 0			2. 0	
		3. 0			3. 0	



Maus 1 zeigt also einen Befund wie normal: Im Blut reichlich Hammelblutkörperchen neben Mausblut, sämtlich abgesättigt mit Amboceptor und in der Milz ausschließlich mit Amboceptor abgesättigte Hammelblutkörperchen.

Maus 4 aber hat weder im Blute, noch in der Milz Hammelblut.

Noch deutlicher wird diese durch die Eisenzuckerreaktion bedingte Störung der Ausscheidung des eingespritzten artfremden Blutes im folgenden Versuch.

Versuch 2. 8 graue Mäuse erhielten am 20. VII. je 0,06 g Eisenzucker in 0,3 ccm physiol. NaCl. intravenös (einige weitere Tiere sind eingegangen).

21. VII. 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut intravenös.

Tier Nr.	Nach	Urin-Untersuchung der lebenden Tiere				
1.	1^h 00′	deutlich *bräunlich-rötlich* gefärbt				
2.	50′	gelb	1^h 20′	gelb	1^h 30′	gelb
3.	1^h 15′	vielleicht Spur bräunlich . . .	1^h 45′	gelb	1^h 55′	gelb
4.	50′	? (kein Urin gewonnen)	1^h 20′	gelb		
5.	1^h 00′	? (kein Urin gewonnen)	1^h 25′	braun*rot*		
6.	1^h 00′	? (kein Urin gewonnen)	1^h 30′	braun*rot*		
7.	55′	gelb	1^h 25′	gelb		
8.	1^h 30′	braun*rot*	2^h 00′	braun*rot*	4^h 00′	braun*rot*.

Tier Nr.	Entblutet nach	Milz	Milzabguß
1.	1^h 00′	groß und schwarz	tiefrot 21
2.	1^h 30′	groß, dunkelrot bis schwarz	rot 3
3.	1^h 55′	sehr klein, *braun*	Spur rötlich 1
4.	4^h 00′	nicht deutlich geschwollen, *braun*	rot 4
5.	2^h 00′	leicht geschwollen, dunkelrot.	tiefrot 9
6.	2^h 00′	sehr klein, *braun*!	<1 sehr hell, keine Spur rot
7.	4^h 00′	nicht deutlich geschwollen, rot-bräunlich . .	rot 4
8.	4^h 00′	groß, schwarz	tiefrot 15.

Die Zahlen hinter der Beschreibung der Färbung des Milzabgusses geben die Stärke der Rotfärbung des Abgusses im Vergleich zu dem am schwächsten geröteten Abguß an. Dieser (Nr. 3) wird als 1 angesetzt. Die anderen Abgüsse werden so lange mit Wasser verdünnt, bis sie die gleiche Rotfärbung zeigen wie dieser. Aus der Menge des hierbei benutzten Wassers wird berechnet wieviel stärker die Rotfärbung der einzelnen Flüssigkeiten ist.

Eine Färbung des Milzabgusses 1—4 entspricht dem, was man auch bei normalen Milzen beobachten kann. Nr. 1, 5 und 8 enthielten also deutlich vermehrtes Hämoglobin in dem Milzabguß, entsprechend der Ausscheidung des injizierten artfremden Blutes. Bei den übrigen Tieren ist jedoch die zu erwartende vermehrte Blutzerstörung in der Milz durch die Eisenzuckerinjektion gehemmt worden, es kam weder zum Milztumor, noch zur vermehrten Hämolyse in der Milz. Diese Hemmung des Ausscheidungsvorganges ist darauf zurückzuführen, daß die artfremden Blutkörperchen sich nicht in der Milz angesammelt haben.

Der Bodensatz von Milzbrei und Blut wird nach dem Waschen mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, je 5 ccm in 3 Röhrchen gefüllt und nach dem folgenden Schema behandelt.

Bodensatz mit 1,5 ccm NaCl nach dem Waschen aufgenommen; je 0,5 ccm in jedes Röhrchen.

1. + 0,1 Amboceptor 1 : 500 + 0,05 Ms
2. + 0,15 phys. NaCl
3. + 0,15 phys. NaCl

} 1h 37°, 18h 2°

Tier	Nr.	Blut	Milz
1	1.	st	m
	2.	st	m
	3.	Sp	0
2	1.	0	0
	2.	0	0
	3.	0	0
3	1.	st	0
	2.	Spchn.	
	3.	0	0
4	1.	0	0
	2.	0	0
	3.	0	0
5	1.	0	0
	2.	0	st
	3.	0	0
6	1.	st	0[1])
	2.	sw	
	3.	0	0[1])
7	1.	0	0
	2.	0	0
	3.	0	0
8	1.	sw	sw
	2.	sw	0
	3.	0	0

Dort, wo Hämolyse in den Milzröhrchen vorhanden ist, ist trotzdem der Bodensatz reichlich blutkörperchenhaltig und rot. Niemals kam es zu einer völligen Lösung oder doch zu einer überwiegenden Lösung der Blutkörperchen des Milzbodensatzes, auch nicht bei 1, das noch am meisten dem typischen Verhalten entspricht. Die sämtlichen Tiere, bei welchen in der Milz überhaupt Hammelblut nachweisbar war, hatten auch braunen Urin. Bei 6 war die Milz so klein, daß nicht zu entscheiden ist, ob nicht doch auch hier Hammelblut in der Milz war. Die Tiere mit gelbem Urin hatten auch keine geschwollene Milz. Der Urin dieser Tiere war übrigens auffallend dunkelgelb mit einem grünlichen Fluorescenzschimmer. Auch das Blut enthält nicht immer Hammelblut.

Die Verstopfung der Reticulo-Endothels durch Eisengranula mittels Injektion von Eisenzucker stört die Ausbildung des Milztumors und hiermit weiterhin den Vorgang der Zerstörung injizierter artfremder Blutkörperchen durch Einwirkung des normalen Hämolysins. Diese beiden Erscheinungen gehen Hand in Hand. Dort, wo eine Milzschwellung nicht zustande kommt, wird auch die Auflösung des artfremden Blutes so verzögert, daß das in der Zeiteinheit frei werdende

[1]) Der Bodensatz ist fast weiß, enthält also zumindestens nicht viele rote Blutkörperchen.



Hämoglobin im Körper sämtlich weiter abgebaut werden kann und daher keine Hämoglobinurie zustande kommt. Bei jenen Mäusen jedoch welche trotz der Injektion des Eisenzuckers eine große schwarze Milz zeigen, kommt es auch zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch den Urin. Hier zeigt sich also wiederum der *Zusammenhang zwischen dem schwarzen Milztumor und der Hämoglobinurie als Zeichen der plötzlichen, raschen Zerstörung von Blutkörperchen.*

Beide Erscheinungen können nun durch Eisenzuckerinjektionen verhindert werden. Allerdings tritt der Hemmungseffekt nicht in allen Fällen ein. Immerhin zeigt sich jedoch soviel, daß die Anfüllung der reticulo-endothelialen Zellen mit Eisenkörnchen die Ausscheidung injizierten artfremden Blutes weitgehend stören kann.

Daß dabei die Verhinderung der Milzschwellung allein nicht die Ursache für die Hemmung der intravitalen Hämolyse ist, geht schon aus den oben mitgeteilten Versuchen hervor, welche zeigten, daß auch nach völliger Milzexstirpation der intravitale Blutzerfall in der gewöhnlichen Weise ablaufen kann. Fragt man sich nun nach der Ursache dieser Störung der intravitalen Hämolyse durch die Verstopfung der reticulo-endothelialen Zellen mit Eisenkörnchen, so muß sowohl eine Störung der Komplement-, wie eine Störung der Hämolysinwirkung in Betracht gezogen werden.

Nach den früheren Erfahrungen und den folgenden Versuchen ist die erste Möglichkeit als unwahrscheinlich auszuschalten. Injiziert man nämlich Mäusen, welchen vor wenigen Tagen die Milz entfernt wurde, ein Mäusebluthämolysin, so sterben diese Tiere genau so wie normale Tiere, mit den Zeichen der Hämoglobinurie und des Ikterus. Dasselbe sieht man auch dann, wenn man den Tieren zwischen Milzexstirpation und Hämolysininjektion eine Einspritzung von Eisenzucker macht.

Versuch 3. 26. VII. 23. VII. 2 entmilzte weiße Mäuse und 2 normale weiße Mäuse erhalten Mäuseblut-Kaninchenserum intraperitoneal.

1. entmilzte Maus 0,25 ccm Hämolysin	die beiden entmilzten Mäuse haben außerdem 24^h vor der Seruminjektion 0,04 g Eisenzucker intravenös erhalten.
2. entmilzte Maus 0,2 ccm Hämolysin + 2^h	
3. normale Maus 0,25 ccm Hämolysin + 2^h	
4. normale Maus 0,2 ccm Hämolysin	

Maus 2. Das Milzblut wird in NaCl aufgeschwemmt. Es agglutiniert deutlich, jedoch zeigt es keine Hämolyse. Urin nicht vorhanden.

Maus 3. Milzblut wie bei 2. Milz sehr groß und schwarz. Urin nicht vorhanden.

Die Maus 1. und 4. haben 2 Stunden und 6 Stunden nach der Injektion gelblichen oder weißen Urin.

Maus 1. Nach 24 Stunden roter Urin; krank, starke Gelbfärbung der Ohren. Nach $24^1/_2$ Stunden tot. Sehr starker Ikterus; Blase enthält dunkelroten Urin.

Maus 4. Nach 24 Stunden roter Urin, munter, keine Gelbfärbung der Ohren. Nach 48 Stunden munter, gelber Urin, Beendigung der Hämoglobinurie.



Milzentfernung und Injektion von Eisenzucker zusammen verhindern die Wirkung des Mäusehämolysins nicht, selbst bei Verwendung kleiner Serummengen. Es kommt zur intravitalen Hämolyse, bei längerer Dauer derselben auch zum Ikterus. Eine Störung der Komplementbildung ist nicht aufgetreten.

In einem weiteren Versuch mit einer größeren Anzahl von Tieren sind normale, mit Eisenzucker vorbehandelte und nach der Entmilzung mit Eisenzucker vorbehandelte Tiere mit Hämolysin vergiftet worden.

Versuch 4. a) 3 Mäuse werden entmilzt und erhalten 1—2 Tage nach der Operation eine intravenöse Injektion von 0,3 ccm einer Eisenzuckerlösung 1 : 10. Am folgenden Tage werden die Tiere mit Mäusehämolysin intravenös vergiftet.

b) 6 Mäuse, welche am Vortag 0,3 ccm einer Eisenzuckerlösung 1 : 10 intravenös erhalten haben, werden ebenfalls mit Mäusehämolysin gespritzt.

c) Desgleichen. 6 graue Mäuse.

a) Exstirpierte Tiere mit Eisenzucker gespritzt.

Injektionsmenge	Ergebnis
1. 0,06 : 20 Hämolysin	3^h blutiger Harn 15^h tot
2. 0,06 : 20 „	3^h blutiger Harn 15^h „
3. 0,04 : 20 „	15^h schwer krank 24^h „

b) Mit Eisenzucker gespritzte normale Tiere.

Injektionsmenge	Ergebnis
1. 0,06 : 20 Hämolysin	3^h tot
2. 0,06 : 20 „	3^h blutiger Harn 15^h *lebt* 24^h tot
3. 0,04 : 20 „	3^h blutiger Harn 24^h „
4. 0,04 : 20 „	*lebt*
5. 0,02 : 20 „	Spur blutiger Harn; lebt 24^h „
6. 0,02 : 20 „	*lebt*

c) Normaltiere.

1. 0,06 : 20 Hämolysin	3^h blutiger Harn 15^h tot
2. 0,06 : 20 „	3^h blutiger Harn 15^h „
3. 0,04 : 20 „	4^h tot „
4. 0,04 : 20 „	4^h blutiger Harn 15^h „
5. 0,02 : 20 „	3^h blutiger Harn 15^h „
6. 0,02 : 20 „	3^h blutiger Harn 15^h „

Wenn man also Mäusen das gesamte Reticulo-Endothel mit Eisenkörnchen vollpfropft, so wird dadurch die Wirkung eines intravenös gegebenen Immunhämolysins nicht gestört. Das zeigt, daß nach der Injektion von Hämolysin seine Bindung, wie gewöhnlich, in der Blutbahn stattfindet und daß auch die Produktion des in der grauen Maus normalerweise nicht vorhandenen und zur Auflösung der mit Amboceptor beladenen Erythrocyten notwendigen Komplementes in ausreichender Stärke vor sich geht. Die Verstopfung des Reticulo-Endothels mit Metallkörnchen allein oder in Verbindung mit der Entfernung der

Milz macht die Komplementbildung und Sekretion im Körper nicht unmöglich, wenn auch vereinzelte Tiere, die mit Grenzdosen vergiftet wurden, nach der Eisenzuckerinjektion vielleicht etwas resistenter sind [siehe b), Nr. 4 und 6]. *Hemmung der Komplementbildung kann also nicht die Ursache für die Störung der Ausscheidung des injizierten artfremden Blutes nach Eisenzuckerinjektion sein.*

Daß andererseits auch der normalerweise vorhandene Komplementspiegel im Serum eines Tieres durch Eisenzuckerinjektion nicht beeinflußt wird, zeigt der folgende Versuch am Meerschweinchen:

Versuch 5. 1 Meerschweinchen, 730 g, erhält nach Entnahme von 1 ccm Blut 0,5 g Eisenzucker; in 2,0 ccm physiol. NaCl gelöst, intrakardial. Nachdem etwa 1,5 ccm gegeben sind (der Rest wird nicht mehr injiziert), setzt ein schwerer Schock ein mit starken Zuckungen, Schütteln, Atemaussetzen. Der Zustand dauert etwa 15 Minuten und bessert sich dann langsam. Doch dauert das ruckweise Zucken (etwa 10 mal in der Minute) noch an nach 1/2 Stunde, verliert sich aber dann. Tod nach 4 Stunden durch Entbluten.

Amboceptoreneinstellung. (Vorversuch.)

	24h Kühlraum
1. 0,5 5 proz. Hbl. + 0,5 Amb. 1/500 + 0,5 1/10 MS.	c
2. 0,5 „ „ + 0,5 „ 1/1000 + 0,5 1/10 „	c
3. 0,5 „ „ + 0,5 „ 1/2000 + 0,5 1/10 „	fc
4. 0,5 „ „ + 0,5 „ 1/4000 + 0,5 1/10 „	st
5. 0,5 „ „ + 0,5 „ 1/8000 + 0,5 1/10 „	m
6. 0, „ „ + 0,5 NaCl 1/10 „	0

Einstellung des Komplementgehaltes des Meerschweinchenserums.

	Vor Behandlung Hämolyse	4h nach Behandlung Hämolyse
1. 0,5 5 proz. Hbl. + Amb. 1/500 + MS. 1/10	c	c
2. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/20	c	c
3. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/40	c	c
4. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/80	fc	fc
5. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/160	m	sst-fc
6. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/320	sw	sw
7. 0,5 „ „ + „ 1/500 + „ 1/640	0	0
Kontrolle ohne MS.	0	0

Dem Meerschweinchen wurden also so große Eisenzuckermengen injiziert, daß es zu schweren schockartigen Vergiftungserscheinungen kam; trotzdem erlitt der Komplementgehalt des Serums keine Abnahme.

Ebenso wenig kommt dem Eisenzucker eine direkte schädigende Wirkung auf das fertige Hämolysin zu.

Versuch 6. Es wird eine frische Lösung von Eisenzucker 1/100 in physiol. NaCl hergestellt.

Je 0,5 ccm einer Hammel-Hämolysinverdünnung 1/10 werden mit 4,5 ccm der Lösung und zur Kontrolle mit 4,5 ccm physiol. NaCl versetzt und bleiben 18h bei Zimmertemperatur stehen. Dann Einstellung mit 0,5 ccm, 5% Hammelblut und 0,05 ccm Meerschweinchenserum.



Zur Bestimmung etwaiger hämolytischer Wirkungen des Eisenzuckers werden entsprechende Lösungen ohne Amboceptor und Meerschweinchenserum gleichzeitig mit untersucht und eine analoge Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung angesetzt.

Nach 1 Stunde bei 37° und 18 Stunden Zimmertemperatur wird die Hämolyse abgelesen mit folgendem Ergebnis.

Verdünnung	Eisenzucker mit Amboceptor u. Meerschw.-Ser.	Eisenzucker ohne Amboceptor u. Meerschw.-Ser.	physiol. Kochsalzlösung mit Amboceptor u. Meerschw.-Ser.	physiol. Kochsalzlösung ohne Amboceptor u. Meerschw.-Ser.
1/100	c	0	c	0
1/500	c	0	c	0
1/1000	c	0	c	0
1/2000	fc	0	c	0
1/4000	m	0	st	0
1/10 000	sw	0	w	0

Setzt man also einem hämolytischen Amboceptor Eisenzucker zu, so wird seine Wirkung im Reagensglas dadurch nicht zerstört. Da nun in diesem Versuch sehr hohe Eisenzuckermengen geprüft wurden, so ist kaum anzunehmen, daß die geringeren im Körper der mit Eisenzucker behandelten Tiere zur Wirkung gelangenden Konzentrationen in dieser Richtung wirksam sein könnten.

Nachdem alle diese Möglichkeiten ausgeschaltet waren, mußte untersucht werden, ob die Neubildung hämolytischer Amboceptoren durch die Eisenzuckerinjektion beeinträchtigt wird. Freilich, die Bindung des bereits im Serum vorhandenen Amboceptors an die zugehörigen Blutkörperchen ist bei den Eisenzuckermäusen nicht gehemmt, denn wenn man einer Maus, welche nach der Milzexstirpation mit Eisenzucker behandelt wurde, fertiges Mäusehämolysin einspritzt, so kommt die intravasale Bindung dennoch zustande, wie oben gezeigt werden konnte. Es ist also nur noch die Frage, ob die Eisenzuckerinjektion die Neubildung des Hämolysins im Körper verhindert, zu beantworten. Daß dies tatsächlich der Fall ist, bestätigt der folgende Versuch:

Versuch 7. Immunhämolysinbildung bei weißen Mäusen.

a) normale Mäuse; 9 Stück
b) Mäuse, welche am Tage vorher 0,3 ccm 1/10 Eisenzuckerlösung intravenös erhalten hatten; 8 Stück
c) Vor 2 Tagen entmilzte und am Vortag mit 0,3 ccm 1/10 Eisenzucker intravenös behandelte Mäuse; 12 Stück.

} erhalten 0,4 ccm 1/10 Hammelblut intravenös.

Von c) ein Tier tot innerhalb weniger Stunden mit Hämoglobinurie, starkem Ikterus und Blutungen in die Lunge bei sehr stark erweitertem, blutgefülltem Herz.

Nach 8 Tagen überleben von a) und b) je 6 Tiere, von c) 10 Tiere. Nun wird entblutet, immer 2 Tiere zusammen; Einstellung des Mäuseserums mit 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut und 0,05 Meerschweinchenserum.



Serum-Verdünnung	a Normal-Mäuse 1	2	3	b Eisenzucker-Mäuse 4	5	6	c Entmilzte Eisenzucker-Mäuse 7	8	9	10	11
1/5	c	c	c	c	c	c	w	sst	c	fc	sw
1/10	c	c	c	c	c	c	sw	st	st	st-m	0
1/25	c	sst	c	c	c	c			st-m	sw	
1/40		m	c	fc	c	st					
1/50	m		c	sst	st		0	Sp	w	Sp	0
1/70			st	st-m							
1/100	sw	m									
Syst.	e										
MS. allein	0										

Der Versuch zeigt, daß Mäuse, welchen einmal Eisenzucker injiziert wurde, genau in derselben Weise auf einen gleichen immunisatorischen Reiz hin Hämolysin bilden, wie normale Tiere. Wenn man die Mäuse jedoch entmilzt und ihnen außerdem Eisenzucker einspritzt, so sprechen sie auf die Antigeninjektion nicht mehr an; sie bilden kein oder fast kein Hämolysin. Nach den vielfachen an die Mitteilung von *Pfeiffer* und *Marx* anschließenden Untersuchungen über den Einfluß vorheriger Milzexstirpation auf die Antikörperproduktion bei nachträglicher Immunisierung war anzunehmen, daß die Entfernung der Milz allein die Hämolysinbildung nicht beeinträchtigt. Da jedoch alle diese Versuche nicht an der Maus angestellt waren, so erschien es notwendig, zur Kontrolle auch entmilzte Mäuse ohne Eisenzuckerinjektion mit heranzuziehen. Dies geschah in dem folgenden Versuch, in dem auch die Wirkung des Eisenzuckers durch eine doppelte Injektion verstärkt wurde.

Versuch 8. A. Vorbehandlung mit Eisenzucker.

Gruppe a. Entmilzte Mäuse erhalten 0,3 ccm 10 proz. Eisenzuckerlösung intravenös.

Gruppe b. Normale Mäuse ebenso behandelt.

B. Nachbehandlung mit Hammelblut.

Gruppe a und b erhält am folgenden Tag 1 ccm gewaschenes Hammelblut intravenös.

Gruppe c. Entmilzte Mäuse.
Gruppe d. Normale Mäuse. } Ebenso mit Hammelblut behandelt.

C. Die Gruppe b erhält am 3. Tag nach der Hammelblutinjektion nochmals 0,2 ccm 10 proz. Eisenzuckerlösung intravenös. 7 Tage nach der Hammelblutinjektion werden die Mäuse gruppenweise in natriumcitrathaltige physiologische Kochsalzlösung entblutet und zwar je 2 Tiere zusammen. Bei ungeraden Zahlen wird das letzte Tier allein entblutet. Das gewonnene Plasma wird 1^h bei 56° inaktiviert und die Serumverdünnung gewonnen. 0,5 ccm fallender Serumverdünnungen werden nunmehr mit 0,5 ccm 5 proz. Hammelblut und 0,5 ccm 1/10 Meerschweinchenserum 1 Stunde bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Dabei ergab sich folgendes.

Serum-Verdünnung	Eisenzucker Entmilzt a_1	a_2	a_3	Eisenzucker b_1	b_2	b_3	Entmilzt c_1	c_2	c_3	c_4	Normal d
$^1/_5$	sw	m	fc	fc	c	c	c	c	st	m	c
$^1/_{10}$	sw	w	c	c	c	c	c	c	m	m-w	c
$^1/_{20}$	sw	w	st	st	c	c	st	st	w	w	c
$^1/_{40}$	sw	sw	m-w	m	fc	c	st-m	m-w	sw	sw	fc
$^1/_{80}$	sw	sw	sw	w	st	st-m	w	w	sw	sw	st

Die Injektion von Eisenzucker mit der durch sie bedingten Anfüllung des Reticuloendothels mit Eisenkörnchen hatte also auf die Entstehung des Immunhämolysins keinen hemmenden Einfluß (b_1. b_2, b_3). Auch eine zweimalige Injektion war ohne Effekt. Doch hatte offenbar die Milzexstirpation eine gewisse Hemmungswirkung ausgeübt, wenn diese auch weder sehr stark noch regelmäßig zutage trat (c_1—c_4).

Dagegen wirkt die Kombination der beiden Eingriffe, Milzexstirpation und Eisenzuckerinjektion zusammen, sehr stark hemmend auf die Bildung des Immunhämolysins. Die Mehrzahl der Mäuse hat daraufhin überhaupt kein Hämolysin produziert, und nur eine Maus ergab einen mittleren Wert (a_1, a_2, a_3). Dieser letzte Befund zeigt wiederum, daß mit der Milz zwar die Mehrzahl, jedoch nicht die Gesamtheit des Hämolysin bildenden Gewebes entfernt wurde und daß weiterhin die Eisenzuckerinjektion zwar eine gewisse Funktionshemmung, jedoch keine Funktionsaufhebung hervorruft, wie dies auch die Gruppe b ergibt.

Die Versuche zeigen also, daß weder die Milzexstirpation allein, noch die Verstopfung des Reticulo-Endothels allein, soweit eine solche durch die Technik der Eisenzuckerinjektion überhaupt möglich ist, imstande sind, die Hämolysinproduktion auf einen einmaligen immunisatorischen Reiz hin so stark zu beeinträchtigen, daß die Hämolysinbildung völlig unterbleibt.

Freilich ist die Ausbeute an Immunkörpern nach der Milzentfernung allein bei der Maus auch schon etwas beeinträchtigt, aber die Unterschiede sind weder sehr stark, noch treten sie mit absoluter Regelmäßigkeit auf.

Addiert man jedoch beide Schädlichkeiten, so tritt ein sehr starker Effekt ein. Daraus ergibt sich, daß zwar beide Eingriffe, jeder für sich, eine gewisse Schädigung der Hämolysinproduktion zu bewirken imstande sind, daß aber erst ihre Summation diese Schädigung so steigert, daß die Hämoloysinbildung ganz unmöglich wird.

Erst durch Hinzufügen der Milzexstirpation wird die schädigende Wirkung der Eisenzuckerinjektion auf die Hämolysinproduktion im Versuch deutlich. Es muß also angenommen werden, daß die Schädigung, welche die Eisenzuckerinjektion auf die Ausscheidung artfremden Blutes ausübt, durch die Herabminderung der Normalhämolysinproduktion bedingt ist.

Jedenfalls aber ergibt sich, daß die Intaktheit des reticulo-endothelialen Gewebes für die Produktion von Hämolysin wichtig ist. Bringt man nur eine partielle Ausschaltung des Gewebes zustande,



indem man entweder nur die Milz exstirpiert, und damit zwar einen großen Teil des betreffenden Gewebes, jedoch lange nicht seine Gesamtheit entfernt, so wird dieser Effekt bei den durch die beschriebenen Versuche gesetzten Belastungsproben noch nicht deutlich. Schädigt man anderseits das gesamte Reticuloendothel des Körpers durch Injektion einer Substanz, welche sich in Körnchenform in ihm anhäuft und es verstopft, so bemerkt man bereits bei der Ausscheidung artfremden Blutes häufig Störungen, welche darauf zurückgeführt werden, daß das hierbei notwendige Normalhämolysin von den geschädigten Zellen nicht in der notwendigen Menge in der zur Verfügung stehenden Zeit fertiggestellt werden kann. Am deutlichsten aber zeigt sich die Bedeutung des reticulo-endothelialen Systems, wenn man beide Schädigungen summiert.

Dagegen kommt die Komplementneubildung in der Maus nach Injektion von Immunhämolysin für die Mäuseblutkörperchen auch nach Milzexstirpation und Eisenzuckerinjektion genau so wie bei normalen Tieren zustande. Die in der ersten Mitteilung (S. 42) angedeutete Möglichkeit, daß das Komplement durch die reticulo-endothelialen Zellen gebildet werde, konnte also im Experiment nicht bestätigt werden. Wenn also früher gezeigt worden war, daß die Milz für die Produktion dieses Komplements ganz besonders wichtig ist, so erscheint jedenfalls die Rolle des reticulo-endothelialen Gewebes hierfür noch nicht experimentell gesichert. Es könnte nur angenommen werden, daß die quantitative Verminderung des Reticulo-Endothels durch die Milzentfernung und seine qualitative Funktionsherabsetzung durch die Verstopfung für eine derartige funktionelle Leistung irrelevant wäre.

Auf die Bedeutung und die Veränderung der Leber bei den beschriebenen Vorgängen der intravitalen Hämolyse soll erst später an der Hand der speziellen Versuche näher eingegangen werden. *Freilich zeigt sich schon jetzt, daß die Leber für das Zustandekommen des Ikterus vor allem in Betracht kommt, dagegen ist die Anwesenheit der Milz und die Intaktheit des reticulo-endothelialen Gewebes überhaupt mindestens von sekundärer Bedeutung, da auch nach Milzexstirpation und Eisenzuckerblockade sich die Gelbsucht entwickelt.*

Die obigen Befunde geben weiterhin auch Aufschluß über den Mechanismus der Bildung von Immunhämolysinen nach Antigeninjektion. Es konnte gezeigt werden, daß die Intaktheit der reticulo-endothelialen Zellen für die Hämolysinbildung Vorbedingung ist. Andererseits aber kommt die antigene Zelle mit dieser Antikörper produzierenden Zelle nicht in innigen Kontakt. Eine Phagocytose der injizierten roten Blutkörperchen durch die Milzendothelien kommt so gut wie nicht zustande. Bereits in der Blutbahn beladen sich viel-



mehr die eingespritzten Blutkörperchen mit dem Antikörper und sammeln sich erst sekundär in der Milz an. Intracelluläre Vorgänge und direkte Wirkungen von Zelle auf Zelle spielen also bei dem Ablauf des Antikörperbildungsreizes keine erhebliche Rolle. Die Neubildung der Hämolysins erfolgt, wenn die im Serum vorhandenen Normalhämolysine verbraucht sind. Die Rolle des Reticuloendothels müssen wir dabei in dem Ersatz der im Serum von dem Antigen absorbierten und verbrauchten Normalhämolysine erblicken.

Es liegt nahe, sich diesen Vorgang als eine Art von Sekretion der fixen Zellen in das Blutserum hinein (innere Sekretion) vorzustellen, ähnlich wie bei der Komplementproduktion. *Sahli*[1]) hat derartige Gedankengänge vor kurzem auf Grund theoretischer Überlegungen entwickelt, ohne freilich die von ihm als möglich erwiesene Hypothese durch experimentelle Prüfungen als tatsächlich geltend sicherzustellen. Die obigen Versuche zeigen nun, daß man die von *Ehrlich* aufgestellte Seitenkettentheorie wenigstens für die Bildung der Hämolysine in der Weise interpretieren muß, daß die für den immunisatorischen Reiz notwendige Bindung von Antigen und Antikörper nicht an oder in der Antikörper bildenden Zelle zustande kommen muß. Der Antikörperbildungsreiz ist also nicht notwendigerweise durch Bindungsvorgänge am Produktionsort ausgelöst und stellt keinen rein cellulären, sondern einen humoralen Vorgang dar. Damit ist eine Interpretation und Präzisierung der *Ehrlich*schen Auffassung gegeben, welche vielleicht mit dem bei der Darstellung der Seitenkettentheorie gewählten Bild, aber nicht mit dem wesentlichen Inhalt der Theorie in Widerspruch steht. Auch die als humoraler Sekretionsvorgang erkannte Bildung von Immunhämolysin ist nichts anderes, als die Überproduktion von normalerweise schon in geringen Mengen im Serum vorhandenen Bestandteilen durch die Zellen.

Zusammenfassung.

1. Injektion von Eisenzucker hemmt die Ausscheidung injizierten artfremden Blutes. Die Entwicklung des Milztumors und der Hämoglobinurie kann ausbleiben.

2. Die Erscheinung beruht nicht auf einer Hemmung der Komplementproduktion, denn auch nach Injektion von Immunhämolysin bei entmilzten und mit Eisenzucker gespritzten Mäusen kommt es zu Hämoglobinurie und Ikterus.

3. Eine direkte Schädigung des Hämolysins durch den Eisenzucker konnte im Reagensglas nicht beobachtet werden.

[1]) Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 1129 u. 1153.



4. Die Erscheinung wird daher darauf zurückgeführt, daß die zur normalen Ausscheidung notwendigen Hämolysinmengen in der gegebenen Zeit nicht zur Verfügung gestellt werden.

5. Eisenzuckerinjektion hemmt die Bildung von Immunhämolysin nicht. Auch die Milzexstirpation allein hat keinen oder nur geringen hemmenden Effekt. Eisenzuckerinjektion bei Mäusen, welchen vorher die Milz exstirpiert war, verhindert jedoch die Bildung von Immunhämolysin auf einen einmaligen Reiz hin zumeist völlig.

6. Aus den Versuchen ergibt sich die Bedeutung der Intaktheit des Reticuloendothels für die Bildung von Hämolysin.



Zur Frage der Wirkung von Schutzkolloiden bei kolloidalen Metallösungen.

Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des reticuloendothelialen Systems und der Eisenreaktion.

Von

Dr. Rudolf Nissen.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. [Direktor: Prof. Dr. *L. Aschoff*].)

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. Januar 1922.*)

Die Wandlung der Anschauungen über die Wirkungsweise intravenös eingeführter kolloidaler Metalle ist innig an die Fortschritte gebunden, welche sich im Lauf der letzten Jahrzehnte physikalisch-chemisches Denken in der Medizin erkämpft hat. Über allen Streit der Theorien hinweg hat sich nur eins behauptet: Der Glaube an die Wirksamkeit. Die Krankheitsprozesse, bei denen der Praktiker zur Injektion stabilisierter kolloidaler Metalle greift, mehren sich von Tag zu Tag. Man denke an die vielseitige Anwendung des kolloidalen Silbers. Es gibt kaum eine Allgemeininfektion, die nicht mit kolloidalem Silber mehr oder weniger erfolgreich behandelt worden wäre. Eine nähere Ausführung erübrigt sich. Ich will nur darauf hinweisen, daß im Anfange seiner Anwendung der Gedanke leitend war, eine innere wirksame Körperdesinfektion zu erreichen (*Credé*), ausgehend von der außerhalb des Körpers erforschten bactericiden Fähigkeit des Silbers. Etwas Verwandtes müssen wir in dem Bestreben sehen, Eisen dem Körper zuzuführen. *Niemeyer*, der als erster Eisen therapeutisch gegen Anämien, speziell Chlorose, anwandte, sah in seinen theoretischen Überlegungen unbedingt zunächst die chemische Verwandtschaft zwischen Eisen und Hämoglobin. Zwangsläufig mußte eine Wandlung der Anschauung einsetzen, als *v. Noorden* das Arsen, ein ausgesprochenes Organgift, therapeutisch in kleinsten Dosen, speziell gegen die Chlorose, mit viel Erfolg anwandte. Hier war eine Brücke zur neuen Erklärung der Eisenwirkung geschlagen; denn die erste oben erwähnte Vorstellung wurde erschüttert durch die Tatsache, daß Anämische und speziell Chlorotische mit der Nahrung eine weit



über das Bedürfnis hinausgehende Eisenmenge aufnehmen und auch resorbieren. Diese neue Auslegung hieß *spezifische Reizwirkung*. Man stellte sich vor, daß das enteral zugeführte metallische Eisen oder Eisensalz nach seiner Resorption in die Blutbahn wohl als mehr oder weniger körperfremder Stoff seine spezifische Reizwirkung entfalte, sollten nicht *E. Meyers* Bedenken, daß körpereigenes Eisen ständig — auch bei Chlorotischen — in relativ großen Mengen im Blut kreist, diese Theorie umstürzen. Eine ganz exquisite Reizwirkung auf das Knochenmark besteht jedenfalls; darauf weist *Naegeli* erst neuerdings wieder auf Grund zahlreicher cytologischer Befunde hin. Allerdings bemerkt *Naegeli*, daß sich der Knochenmarksreiz nicht allein auf das Erythroblastengewebe erstreckt.

Im Gefolge dieser „Theorie der Reizwirkung" veranlaßt nun *R. Heinz*, gestützt auf experimentelle Untersuchungen mit Liqu. ferri alb. durch *Altschäffl*, der die Reizwirkung ganz vorzugsweise auf den Erythroblastenapparat lokalisierte, die Herstellung einer kolloidalen Eisenlösung, des *Elektroferrols*.

Er will durch intravenöse Injektion die Unzuverlässigkeit der zur endgültigen Wirkung kommenden Eisenmenge — wie sie enterale Verabreichung mit sich bringt — ausschalten.

Und in der Tat scheinen sowohl experimentelle wie klinische Untersuchungen zu zeigen, daß in dem Elektroferrol ein souveränes Mittel zur Gesundung des roten Blutbildes bei den verschiedenartigsten Anämien gefunden ist. Auf die näheren experimentellen Ergebnisse und klinischen Erfahrungen gehe ich weiter unten ein.

Fast gleichlaufend mit der Anschauungsänderung in der Eisenwirkung revidierte man die Auffassung der Wirkungsweise des kolloidalen Silbers. Man sah auch bald in diesem Metall nur den Mittler jener Effekte, die zur Heilung führen sollen, sei es daß man das Silber für die nach der Injektion auftretende Hyperleukocytose verantwortlich machte, also auch das Knochenmark reizende Moment in den Vordergrund stellte, oder daß man eine erhöhte Antikörperbildung auf seinen Einfluß zurückführte. Man glaubte ferner als ursächliches Moment des Heilerfolges die katalytische Wirkung des Metalls im Sinn eines gesteigerten Ablaufs fermentativer Prozesse annehmen zu müssen.

Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß noch bis in die neueste Zeit hinein versucht wird, der Ansicht von der desinfizierenden Wirkung des Kollargols Beweiskraft zu geben (*v. Plotho*).

Wenn man im Anfang den parenteral eingeführten Metallen nur deshalb Schutzkolloide zugesellte, um ihre Fällung durch die Elektrolyte des Blutes zu verhindern, so wandte man allmählich diesen Schutzkolloiden eine erhöhte Aufmerksamkeit zu: der Begriff von Protein-



körpertherapie und Protoplasmaaktivierung hatte neue Zweifelsfragen aufgeworfen. Die Ansicht von dem wirksamen Agens verschob sich teilweise zugunsten des allgemein als Schutzkolloid beigegebenen Eiweißstoffes und wurde von einzelnen auch ausschließlich auf dieses bezogen. So fühlten sich auch die Nachprüfer der Kollargol- und Elektroferrolwirkung, *Böttner*, *Kayser-Petersen* und *Stoffel* und — weniger deutlich formuliert — *Altschäffl*, *Bondy* und *Heinz* veranlaßt, eine unspezifische Eiweißwirkung des Schutzkolloids neben der spezifischen Metallwirkung gelten zu lassen.

Endlich haben *Schade*, *Voigt* u. a. noch zur Kritik der Wirkung kolloidaler Metalle — allerdings unter anderer Fragestelltung als oben — den Dispersitätsgrad, die „Feinheit der kolloidalen Zerteilung“, herangezogen. Auf diesen Punkt gehe ich weiter unten ein. Fürs erste will ich auf Grund meiner Untersuchungen zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

Welche cytologisch und histologisch feststellbaren Veränderungen in den blutbereitenden Organen werden ausgelöst durch intravenös eingeführte:

1. verschiedenartige kolloidale Metalle (Elektrokollargol, Elektroferrol, kolloidales Eisenarsengemisch) unter gegenseitigem Vergleich ihrer Wirkungen;

2. artfremdes Eiweiß enthaltende Schutzkolloidlösung, die den unter 1. angeführten kolloidalen Metallen beigegeben ist (unter Vergleich ihrer Wirkung mit 1.);

3. Schutzkolloidlösung, die keine Eiweißstoffe enthält (bestehend aus vegetabilischem Gummi) unter Vergleich mit 2.[1]).

Zu 1.: Elektrokollargol Heyden (10fach) ist eine durch elektrische Zerstäubung hergestellte kolloidale Silberlösung. Silbergehalt 0,6%.

Elektroferrol ist eine elektro kolloidale Eisenlösung mit einem Eisengehalt von 0,5%.

Das Gemisch von elektrokolloidalem Eisen und Arsen (Heyden, Präp. 346) enthält 0,5% Fe und 0,025% As.

Zu 2. und 3.: Die genauere chemische Konstitution der Schutzkolloide kann aus handelstechnischen Gründen nicht näher erläutert werden.

Die einschlägige Literatur soll in den einzelnen Untersuchungsabschnitten berücksichtigt werden.

Unter ähnlicher Fragestellung begann *Pentimalli*-Neapel am hiesigen Institut im Jahre 1914 zu experimentieren. Seine Arbeit wurde durch den Krieg unterbrochen. Einen Einblick in seine Präparate usw. habe ich leider nicht nehmen können.

---

[1]) Die erwähnten kolloidalen Metallösungen und Schutzkolloide stellte die Chemische Fabrik von Heyden (Radebeul-Dresden) in dankenswerter Weise freigebigst zur Verfügung.



In einer kurzen Mitteilung berichtet er von leukämieartigen Veränderungen des Blutes und direkter Reizung des myeloischen Gewebes nach Injektion einer kolloidalen Wismutlösung. Das beigegebene Schutzkolloid konnte er von der genannten Wirkung ausschließen.

Als Versuchstiere benutzte ich Kaninchen von ungefähr gleichem Lebensalter und gleicher Entwicklung. Wegen Tiermangels wurden die Untersuchungen vorerst nur an fünf Tieren vorgenommen. Ein unbehandeltes diente als Kontrolltier (spez. für die histol. Unters.).

Es wurden durchgehend nur intravenöse Injektionen vorgenommen. Menge, Zeit der Injektionen und Zählungen ist aus den jeweils beigegebenen Tabellen ersichtlich. Die Tötung erfolgte durch Nackenschlag. Die Sektion wurde sofort nach dem Tode vorgenommen. Zur histologischen Untersuchung wurden eingelegt (in 10% Formol, Müller-Formol, Sublimatalkohol): Knochenmark aus Femur, Tibia und Humerus (die spätere Einbettung geschah so, daß nach Möglichkeit aus allen drei Knochen Markstücke in einem Schnitt vorhanden waren), Milz, Leber, Niere, Lymphdrüsen (Mesenterial- und Inguinaldsüsen), Lunge, Ovar oder Hoden, Pankreas.

Einbettung: Gelatine und Paraffin.

Färbearten: Hämalaun, Hämatoxylin-Eosin, Schwefelammonium-Turnbullblaureaktion nach *Hueck*, Methylgrün-Pyronin, Jennerfärbung nach *Fischer*. Scharlachfettfärbung, Oxydasereaktion nach *v. Giercke-Gräff*.

Zu bemerken ist, daß die Tiere *sämtlich* mit Coccidiose behaftet waren. Die typischen Veränderungen der Leber fanden sich überall fast gleichmäßig entwickelt. Ich übergehe sie bei der Beschreibung der mikroskopischen Bilder.

Tier 1 (behandelt mit Elektrokollargol-Heyden).

Tabelle I.

Injektionen			Blutzählungen und Differenzierung der Weißen								Besonderheiten
Tag	Zeit	Dosis	Erythr.	Leukoc.	Pseudo-eos. %	Eosinoph. %	Lymphocyt. %	Große Monoc. %	Tag	Zeit	
30.VIII.	11h 30′ vorm.	3 ccm E.K.	4200000	6300	48	1 (?)	34	17	30.VIII.	11h vorm.	norm. Blut
			4600000	4200	34	3	40	23	30.VIII.	12h 30′ vorm.	—
			—	8400	42	1 (?)	36	21	30.VIII.	2h 30′ nachm.	—
31.VIII.	11h vorm.	3 ccm E.K.	4480000	6800	—	—	—	—	31.VIII.	10h vorm.	—
			4100000	4800	28	3	43	26	31.VIII.	12h vorm.	Polychromatophilie
2. IX.	Nach d. Zähl.	5 ccm E.K.	3600000	7000	47	—	39	14	2. IX.	vorm.	dgl.
3. IX.		5 ccm E.K.	3660000	8800	—	—	—	—	4. IX.	nachm.	dgl.
5. IX.		6 ccm E.K.	4400000	8500	62	—	21	17	6. IX.	vorm.	—
			—	12200	52	—	30	18	8. XI.	vorm.	—
			3800000	10000	60	1 (?)	27	12	11. IX.	nachm.	—
											12. IX. †

Sektionsbefund: Schwärzliche Sprenkelung von Leber- und Lungengewebe; Nieren vielleicht etwas vergrößert; große Milz; Knochenmarkfarbe: wechselnd dunkel- und hellrot.

Mikroskopischer Befund: Ich gehe hier wie auch bei allen anderen Tieren auf ihn nur kurz insoweit ein, als er für die Frage der Beeinflussung des hämatopoetischen Apparates von Wichtigkeit ist.

Lunge: Außerordentlich starke Leukocytenansammlungen (Oxydase), teils diffus, teils mehr herdförmig und dann besonders um die Gefäßlumina herum. Oft sind durch die Gefäßwand hindurchtretende Leukocyten sichtbar. Dabei ist zu bemerken, daß auch die normale Kaninchenlunge relativ leukocytenreich ist, jedoch nicht entfernt in dem Maße wie hier. Die kleineren Gefäße und besonders die Capillaren sind zum Teil vollständig ausgefüllt mit Leukocyten. Im Lungengewebe scheint die leukocytäre Reaktion dem sehr hohen Maß der Elektrokollargolspeicherung, auf die ich weiter unten genauer zurückkommen werde, zu entsprechen. In den Alveolen hin und wieder ein Leukocyt. Wie aus der Jennerfärbung ersichtlich, handelt es sich ausschließlich um pseudoeosinophile Leukocyten.

Stellenweise ist eine Schwellung der Alveolarepithelien zu sehen, und zwar in lokal so streng umschriebener Weise, daß man den Eindruck eines thrombotischen

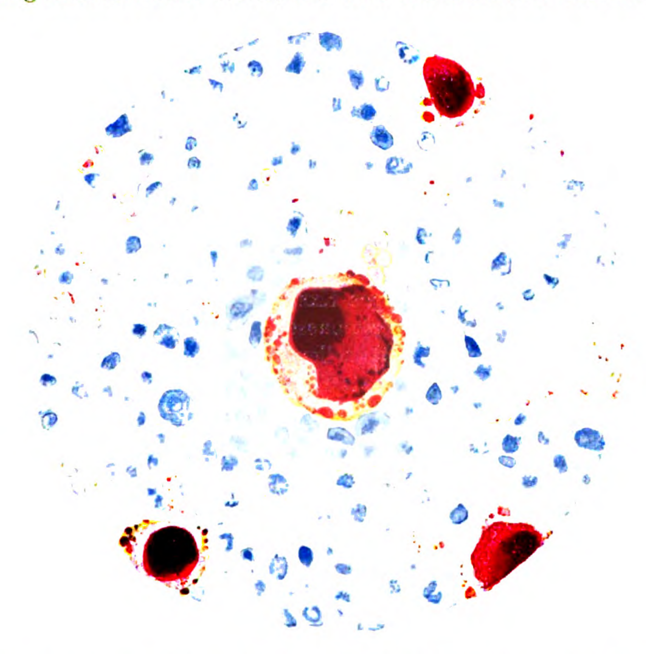


Abb. 1. Knochenmarkschnitt: Scharlachfettfärbung. Leitz-Mikroskop. Objektiv: Ölimmersion. Okular: 1.

Ödems hat. Indessen sind Fibrin- und Leukocytenthromben wohl vorhanden, aber sehr selten. In den Leukocyten der Thromben *keine* Kollargoleinschlüsse.

Einzelne Megakaryocytenembolien.

Milz: Sehr starke Elektrokollargolspeicherung (s. später). Hier erwähne ich nur, daß die Follikel fast völlig frei von Silberteilchen gefunden werden. Der Leukocytengehalt ist etwas größer als normal. Eine besonders starke Erythrocytophagie ist nicht zu verzeichnen, eher das Gegenteil. Auffällig erscheint noch, daß die Kernfärbung fast sämtlicher Schnitte recht mangelhaft ist.

Knochenmark: Der Gehalt an Fett- und myeloischem Gewebe wird in den verschiedenen Knochenmarkteilen sehr wechselnd angetroffen. Die Scharlachfärbung zeigt eine eigentümliche Auflösung des Fettes an den Rändern der großen Fettkugeln; diese aufgelösten Fettpartikelchen sind von Scharlachniederschlägen wohl unterscheidbar (s. Abb. 1). Man hat ganz den Eindruck, daß es sich um eine beschleunigte Fettresorption gerade in den Knochenmarkspartien handelt, die

relativ viel myeloblastisches Gewebe aufweisen (bedeutend mehr als im Normalknochenmark). Basophil gefärbte Zellen in großer Menge, reichlicher Kernzerfall von Myelocyten.

Knochenmarksriesenzellen vermehrt.

Leber: Speicherung von Elektrokollargol in mäßigem Grade seitens der *Kupffer*schen Sternzellen. Leukocytengehalt über die Norm vermehrt, Lagerung der Leukocyten diffus durch das ganze Lebergewebe ohne Herdbildung. Dazwischen — unregelmäßig zwischen den Leberzellen, häufig aber auch der Lokalisation der Lymphgefäße entsprechend — eigentümliche größere oxydasegebende Klumpen, in denen irgendwelche Zell- oder Kernreste nicht nachweisbar sind. Sie scheinen aus klumpig ausgefallenen Silberteilchen zu bestehen. Wie die Oxydasereaktion zustande kommt, ist nicht sicher festzustellen.

Lymphdrüse: Sehr wenig gespeichertes Elektrokollargol. Geringe Phagocytose roter Blutkörperchen. Die lymphatischen Zellen sind über die Norm vermehrt; sehr viel bewegliche kleine Histiocyten in den Lymphsinus. Als weiterhin bemerkenswert: In großen Zellen der Marksubstanz schmalsäumige positive Oxydasereaktion (Myeloblasten?).

Nebenniere: Silberspeicherung in den Endothelien der innersten Pigmentschicht.

Niere: Leukocytengehalt nicht vermehrt. Im übrigen jedoch bemerkenswerte pathologische Veränderungen: Ein Teil der Glomerulusschlingen ist ausgefüllt von Niederschlägen (vermutlich eingedicktes Elektrokollargol); in den Glomeruluskapseln häufig eiweißartiges Exsudat; daneben sind aber auch Glomerulusschlingen sichtbar, die mit Fibrinmassen ausgefüllt sind. Der tubuläre Apparat zeigt Bilder, die der experimentellen Nephrose (*Suzuki*) ähneln; Epithelzellen mehr oder weniger geschwollen als Zeichen einer defensiven Reaktion, häufig Eiweißzylinder, jedoch keine Verfettung der Epithelien.

Epikrise.

Die klinischen und experimentellen Untersuchungen des strömenden Blutes nach Kollargol- (Elektrokollargol-) Injektionen sind Legion. Ein näheres Eingehen auf diese Literatur würde zu weit führen. Die Ergebnisse stellen in bedeutsamer Gleichmäßigkeit fast durchweg eine mehr oder weniger ausgeprägte Leukopenie kurz nach der Injektion mit darauffolgender Hyperleukocytose fest. Diese Erscheinung wiederholt sich in wechselstarker Form nach jeder erneuten Injektion. Ebenso übereinstimmend wird festgestellt, daß die Vermehrung ganz vorzugsweise die polynucleären (pseudoeosinophilen) Leukocyten betrifft, daß eine Verschiebung des *Arneth*schen Blutbildes nach links eintritt. Diese cytologischen Befunde decken sich völlig mit meinen diesbezüglichen Ergebnissen. Wenn die Verschiebung des *Arneth*schen Blutbildes im Tierexperiment (spez. beim Kaninchen) nicht an das beim Menschen beobachtete Maß heranreicht, dann liegt der Grund — worauf kürzlich auch *Brieger* und *Breitbarth* hingewiesen haben — darin, daß das Tiermark nie eine so ausgedehnte Umwandlung in Fettmark aufweist, wie wir es beim Menschen beobachten. Leukocytotische Reize finden daher im Knochenmark des Tieres ausgereifte myeloische Zellen als Reserven vor.



Weit weniger umfassend ist die Literatur der histologischen Untersuchungsbefunde. *Decker*, der Kollargol experimentell per Klysma applizierte, geht auf das mikroskopische Bild nur ganz kursorisch und vom Standpunkt der Silberverteilung aus ein. Unter derselben Fragestellung hat *Voigt* Kaninchen Elektrokollargol in wechselnder Menge injiziert. Auf seine sehr exakt durchgeführten Untersuchungen über die Ablagerung von Silberteilchen im Gewebe komme ich später zurück. Hier interessiert nur, daß er z. T. ähnliche Nierenveränderungen wie ich beobachtete. Über die mangelhafte Kernfärbung in der Milz spricht er sich gleichfalls häufig aus. *Kusama*, der experimentell intravenöse Injektionen *stark konzentrierten* Kollargols zur Klärung des Wesens der toxischen Thrombose vornahm, sah ausgedehnte Kollargolthromben in größeren und kleineren Lungengefäßen, die seiner Ansicht nach die direkte Todesursache darstellen konnten. Stellenweise sah er in größeren Gefäßen von Lunge und Milz zwischen dem Kollargolembolus und dem Gefäßendothel einen zentralen Kranz von Blutplättchen und einen peripheren von Leukocyten. Schließlich ist *Altschäffls* Untersuchungsergebnis zu erwähnen, daß bei den Kollargoltieren das Mark der Diaphyse „aus Fettmark in rotes Mark — Himbeermark — umgewandelt war". Da das Knochenmark des normalen Tieres eine rote bis dunkelrote Farbe hat (s. auch *Voigt*), so sagt dieser Befund nicht allzuviel.

Betrachte ich nun die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen, so zeigen sie in der Hauptsache folgendes Bild: Im Vordergrund steht eine starke Reizung des myelopoetischen Apparates. Die intravitale Blutzählung und Differenzierung und der Vergleich mit dem Leukocytengehalt der inneren Organe (spez. Lunge und Leber) halten den *Gräff*schen Postulaten der myelogenen Leukocytose, die in diesem Falle vorzugsweise polynucleärer Natur ist, stand. Der mikroskopische Befund des Knochenmarks schließt den Ring des Beweises: Das myeloische Gewebe ist weit über die Norm vermehrt, und es mag angängig sein, den Wechselgehalt des Knochenmarks an Fett- und myeloischem Gewebe und die eigentümlichen Auflösungserscheinungen an den Fetttropfen der Fettzellen im Sinne einer ziemlich akuten Wucherung des myeloischen Gewebes zu verwerten. Daß im Gegensatz dazu die jeweils *kurz nach der Injektion* im peripheren Blut auftretende Leukopenie, die aber bald immer einer andauernden Hyperleukocytose Platz macht, im Sinne *Gräffs* als Verschiebungsleukopenie (nicht Zerfallsleukopenie) zu deuten ist, geht aus älteren, meist übersehenen Experimenten *Kusamas* und aus jüngst veröffentlichten Untersuchungen von *Seeliger* und *Gorke* mit Witte-Pepton hervor.

Wie kommt nun dieser Leukocytenreichtum der inneren Organe, der in der Lunge besonders sinnfällig und konstant ist, zustande?



Es erscheint zur Beurteilung dieser Frage von Vorteil, den Leukocytenreichtum des Gefäßblutes von dem des Gewebes zu trennen. Man hat die Lungen häufig den Filter des Blutes genannt. Vielleicht ist im Hinblick auf die Charakterisierung der Milz als Lymphdrüse des Blutes der Ausdruck: *Verdauungsort* passender. Zweifellos haben, speziell nach Injektion in eine periphere Vene, im langsamen und weiten Lungen- bes. Lungencapillarkreislauf, die verdauenden Elemente des Blutes — Leuko- und Lymphocyten(?) — besser Gelegenheit, sich der für den Körper nicht oder nicht mehr brauchbaren Blutbestandteile oder -beimischungen zu bemächtigen, als in engeren (Rück-) Flußgebieten mit schnellerer Strömung. Wendet man diese Überlegung gerade auf die besonderen Verhältnisse der Injektion in eine periphere Vene an, dann erscheint die Lunge dem weiteren Kreislauf der eingeführten Substanzen förmlich vorgeschaltet.

Wenn man nun nach einem Körper sucht, auf den die leukotaktische Wirkung zurückzuführen ist, dann kann man ihn in den als Schutzkolloid dienenden *Eiweißstoffen sehen, welche durch die Leukocyten einer weiteren Verdauung zugeführt werden sollen* (ich komme auf diese Frage noch weiter unten zu sprechen), man kann in den *suspendierten Silberteilchen den Grund suchen*, die als Fremdkörper die *Leukocyten zur Freßtätigkeit reizen* — das bevorzugte Feld dieser Leukocytentätigkeit wird der Lungenkreislauf und erst in zweiter Linie der Milz- und Leberkreislauf sein. Und die Leukocyten im Gewebe! *Goldscheider* und — zurückhaltender — *Seeliger* und *Gorke* sprechen sich für eine negative Chemotaxis, für eine Flucht der Leukocyten aus der Blutbahn ins Gewebe aus. Wenn diese Erklärung schon gegen alles das spricht, was wir von der Leukocytenbewegung wissen, so müßte sie hier in der stark mit Kollargol gespeicherten Lunge besonders gesucht erscheinen. Es liegt auf der Hand, daß die im Gewebe abgelagerten kolloidalen Silber- oder Silbereiweißteilchen eine ähnliche Wirkung entfalten wie im Blut, daß sie gleichfalls die Leukocyten zur Arbeit anlocken. Sie werden daher auf diesen Reiz hin aus der Blutbahn ins Gewebe einwandern, will man nicht mit *Marchand* und *Herzog* eine Neubildung der Leukocyten im Gewebe annehmen. Eine negative Chemotaxis aber muß mit *Naegeli* abgelehnt werden.

Wie es nun zu erklären ist, daß die allgemeine Leukocytose durch Vermittlung des Knochenmarks und vielleicht in geringem Grade der Lymphdrüsen eine *anhaltende* bleibt, das muß dahingestellt bleiben. Möglich, daß dieser über die bloße Schutzkolloidwirkung (s. u.) hinausgehende Kollargoleffekt auf einer direkten Reizwirkung des Metalls beruht, möglich, daß der Reiz ein indirekter ist durch die katalysefördernde Eigenschaft des Silbers oder die dauernde Fremdkörperwirkung im Organismus; oder daß durch die adsorptive Wirkung des

Silbers die fermentative Zerlegung der Eiweißkörperchen hintangehalten und damit die Proteinkörperwirkung eine dauernde wird (*Böttner*). Daß demgegenüber der erythroblastische Apparat so gut wie gar nicht gereizt ist, geht aus den Befunden hervor. Die pathologischen Zellveränderungen in der Niere beruhen vielleicht auf Fällungserscheinungen durch überreichlich zugeführtes oder grobdisperses kolloidales Silber. Es liegt jedoch kein Grund vor, diese Erscheinung für die Hyperleukocytose verantwortlich zu machen[1]).

Tier 2 (behandelt mit Elektroferrol Heyden).

Tabelle II.

Injektionen			Blutzählungen und Differenzierung der Weißen								Besonderheiten
Tag	Zeit	Dosis usw.	Tag	Zeit	Erythr.	Leukoc.	Pseudo-eos. %	Eosi-noph. %	Lym-phocyt. %	Große Monoc. %	
			10.VIII.	—	3840000	6400	56	—	32	12	norm. Blut
11.VIII.	11h vorm.	2 ccm E. F.	11.VIII.	12h mitt.	3600000	3000	50	1	40	10	
			11.VIII.	3h nachm.	3480000	3100	54	—	31	15	
			12.VIII.	—	3000000	3800	42	—	51	7	Polychromatophilie
13.VIII.	11h vorm.	3 ccm E. F.	13.VIII.	12h mitt.	3960000	3700	57	—	32	11	dgl.
			13.VIII.	3h nachm.	4100000	3600	46	1	38	15	dgl.
			14.VIII.	vorm.	3900000	5800	54	—	36	10	dgl.
			15.VIII.	nachm.	4600000	6200	51	—	42	7	2 Normoblasten, Polychromatophilie
16.VIII.	—	4 ccm E. F.	17.VIII.	nachm.	5300000	7700	40	—	44	16	dgl.
18.VIII.	—	6 ccm E. F.	19.VIII.	—	5200000	6600	61	—	30	9	dgl.
20.VIII.	—	6 ccm E. F.									
21.VIII.	—	6 ccm Lithioncarm.	21.VIII.	vorm.	4080000	9600	63	—	28	9	dgl.
22.VIII.	—	6 ccm Lithioncarm.									
23.VIII.	nachm.	6 ccm Lithioncarm.	23.VIII.	vorm.	4200000	8100	49	—	33	18	dgl.
24.VIII.	—	6 ccm Lithioncarm.									
25.VIII.	—	6 ccm Lithioncarm.	26.VIII.		4500000	7800	—	—	—	—	26.VIII. n. der Zähl. †

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: In allerletzter Zeit haben *Herzog* und *Roscher* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**; 1922) über „Kollargolintoxikationen" berichtet, die bei 2 gleichzeitig an Lues und Gonorrhöe erkrankten Patientinnen im Anschluß an intravenöse Verabfolgung von Kollargol nach Vorbehandlung mit Neosalvarsan unter dem Bilde einer Purpura haemorrhagica mit Fiebererscheinungen schnell zum Tode führten. Es muß meines Erachtens stark angezweifelt werden, ob es sich in den beiden Fällen um eine Kollargolintoxikation handelt; denn wenn auch Konzentration und Injektionsmenge des dort verwandten Kollargols die üblichen Grenzen überschreiten, so gibt das Auftreten einer „Kollargolintoxikation" *nach* einer Salvarsankur doch zu denken. Daß die nach den Befunden von *Roscher* und *Herzog* am stärksten in Mitleiden-



Sektionsbefund: Gute Carminspeicherung der Organe, Milz sehr groß ($1^1/_2$fache von Tier 1). Lymphdrüsen allenthalben leicht vergrößert.

Mikroskopischer Befund: Um Raum zu sparen, beschränke ich mich auf die Erwähnung derjenigen Befunde, welche mir im Vergleich mit den histologischen Untersuchungsergebnissen bei Tier 1 von Wichtigkeit zu sein scheinen.

Es fällt auf, daß die Leukocytenmenge in fast allen Organen geringer angetroffen wird als bei Tier 1 (Oxydasereaktion).

Leber: In den Sternzellen der Leber gelegentlich phagocytierte Leukocyten, hin und wieder im periportalen Zwischengewebe Lymphocytenanhäufung. Nur ein geringer Teil der mit Elektroferrol gespeicherten Sternzellen gibt Berlinerblaureaktion.

Niere: Das von Nierenepithelien gespeicherte Lithioncarmin hat im Methylgrün-Pyroninpräparat bald mehr rötliche, bald mehr grüne Farbe. Da es sich, wie Vergleiche mit anderen Elektroferrolablagerungen zeigen, nicht um gleichzeitige Eisenablagerungen handeln kann, ist der Verdacht nicht unbegründet, daß die Zumischung von Blutpigment den Farbwechsel verursacht.

Lunge: In der Lunge bedeutend weniger elektroferrolgespeicherte Zellen als silbergespeicherte bei Tier 1. Capilläre Leukocytenthromben in ganz geringer Zahl. Die Leukocyten sind fast durchweg pseudoeosinophile; hier und da Megakaryocyten.

Nebenniere: Elektroferrol in der Marksubstanz gespeichert. Als interessanter Nebenbefund ein Beitrag zur Autonomie der Geschwülste: Ein Adenom der Nebenniere ist stark carmingespeichert, während die Nebenniere selbst Carminspeicherung so gut wie ganz vermissen läßt.

Milz: Sie bietet neben Lymphdrüse und Knochenmark die auffälligsten Abweichungen von der Norm. Im Vordergrund des ganzen mikroskopischen Bildes steht eine hochgradige Erythrocytophagie, und zwar findet man in ungemein reich-

schaft gezogenen Organe — Leber, Nieren, Knochenmark — bei Luetikern von Salvarsanschädigungen betroffen werden können, ist bekannt (*Heinrichsdorff*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 49; *Gorke*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43 u. a.). Aber nicht immer brauchen die Schädigungen derart zu sein, daß sie klinisch manifest werden. Es genügt, wenn das Salvarsan in seiner Einwirkung auf den luetisch infizierten Organismus vielorts einen Locus minoris resistentiae schafft, um das nachfolgend zugeführte Kollargol zum Hervorbringen stärkster Herdreaktionen zu befähigen; und es ist doch eine der Entzündungslehre vertraute Erscheinung, daß die defensive Reaktion oft über das für den Organismus heilsame Ziel hinausschießt und mehr vernichtet wird als für den Körper zweckmäßig oder erträglich ist. Es kann drum nicht wundernehmen, wenn wir in einem solchen Fall mit multiplen Herdreaktionen dann klinisch das Bild einer *Sepsis* sehen, in das sich die von *Herzog* und *Roscher* beobachtete Purpura haemorrhagica zwanglos einordnen läßt. Also — nicht die Kollargolintoxikation muß in den beschriebenen Fällen der letzte Grund zum Tode sein —, die vielfache Gewebsnekrose, der Gewebszerfall, als Folge starker Herdreaktion kann ebensogut die letzte Schuld tragen. In einer anderen Frage sind aber gerade die *histologischen* Untersuchungen von *Herzog* und *Roscher* noch bedeutungsvoll. Nicht ohne Zustimmung zu finden, hat *Böttner* davor gewarnt, die Ergebnisse der experimentellen Kollargolspeicherung beim Tier auf den Menschen zu übertragen. Hier finde man so gut wie keine Kollargolablagerung im retikuloendothelialen System. Die mikroskopischen Befunde von *Herzog* und *Roscher* beweisen aber gerade zur Evidenz — speziell in den Organbezirken des retikuloendothelialen Apparates — das Gegenteil. Das muß für den praktisch-therapeutischen Wert der „Blockierung" des retikuloendothelialen Systems beim Menschen betont werden.



licher Menge die roten Blutkörperchen in allen Stadien und jeder Gestalt des Zerfalls. Demgegenüber fällt die auch in stärkerem Maße vorhandene Phagocytose weißer Blutkörperchen weniger ins Auge. Beachtenswert erscheint es, daß lediglich Teile der abgebauten Erythrocyten Eisenreaktion geben, nicht das reichlich abgelagerte Elektroferrol. Im Methylgrün-Pyroninpräparat dieselbe Erscheinung, wie eben im Nierenbild erwähnt: Das Bluteisen färbt sich grünlich, während Elektroferrol deutlich an seiner bräunlichen Farbe zu erkennen ist.

Schließlich fällt noch der Reichtum an Plasmazellen und Megakaryocyten auf.

Lymphdrüse: Auch sie steht im Zeichen hochgradigster Erythrocytophagie. Daneben sehr zahlreiche Kernteilungsfiguren im Lymphoblastengewebe.

Knochenmark: Sehr starker Blutgehalt. Der Reichtum an myeloischem und erythroblastischem Gewebe ist sehr auffällig, jedoch überwiegt das letztere sehr deutlich. (Sehr viel Zellen mit basophiler Tüpfelung.) Daneben auch zahlreiche Plasmazellen. Die Hülle losgelöster Fettpartikelchen um jeden großen Fetttropfen ist nicht so häufig anzutreffen wie im Knochenmark des Kollargoltieres.

Epikrise:

Die Literatur über die Wirksamkeit des Elektroferrols, das erst vor mehr als Jahresfrist dem freien Handel übergeben wurde, ist gering. Um so mehr Veröffentlichungen finden sich über den Einfluß der oralen Eisendarreichung auf das Blutbild. Erst in jüngster Zeit hat *Naegeli* die bisherigen Erfahrungen und Theorien der enteralen Eisenbehandlung einer kritischen Würdigung unterzogen und ist — besonders auf Grund eigener Untersuchungen — zu dem Resultat gekommen, daß das nach oraler Eisendarreichung beim Menschen auftretende Blutbild alle Zeichen einer typischen Reizwirkung des Knochenmarks verrät. Allerdings hebt *Naegeli* wie auch fast sämtliche übrigen Autoren hervor, daß die Eisentherapie ihre größten Erfolge bei der Chlorose zu verzeichnen habe. Er läßt die Frage offen, ob das Eisen direkt am Knochenmark angreift oder ob seine Wirkung auf das Knochenmark indirekter Natur ist.

Soweit ich die einschlägige Literatur übersehe, ging der Gedanke, Eisen dem Körper in kolloidalem Zustand intravenös zuzuführen, von *Heinz* aus. Er veranlaßte *Altschäffl* zur experimentellen Prüfung der Wirkung von intravenös injiziertem Liquor. ferri album. *Altschäffl* injizierte 1—5 ccm der unverdünnten Lösung und stellte — neben Polychromatophilie im Blutabstrich — fest, daß das Knochenmark eine Umwandlung von Fettmark in rotes Mark zeige. Vergleichsweise mußte er jedoch konstatieren, daß die Wirkung von Liquor ferri album. schwächer sei als die des Kollargols, das „schöneres Himbeermark" bilde. Er führt diese geringere Wirkungsweise hauptsächlich auf die relativ grobe Dispersion der Eisenteilchen im Liquor ferri album. zurück. Auch hier muß ich betonen, daß der Begriff Umwandlung von Fettmark in Himbeermark irreführend sein kann (s. oben).

Unabhängig von *Heinz* stellte *Dozzi* eine kolloidale Lösung von Eisenoxydhydrat her, die er zur intravenösen Behandlung von Anämien verwandte. Er injizierte in 14tägigen Intervallen 5—10—15 ccm der



Lösung (d. i. zusammen 0,03 Fe_2O_3) und beobachtete nennenswerte Erfolge, die er theoretisch mit der Verankerung des Fe_2O_3 im Knochenmark begründet. Im Gefolge der Untersuchungen *Altschäffls* stellte die Firma Heyden das hier verwandte Elektroferrol her. Die erste experimentelle Nachprüfung des Mittels nahm *Bondy* vor. Die Injektionsmengen betrugen an aufeinanderfolgenden Tagen 0,5, 1, 2, 4, 8 und 16 ccm. Tötung am 7. Tage. Als makroskopischer Befund des Knochenmarks, das allein zur Kritik der veränderten Blutbildung herbeigezogen wurde — intravitale Blutzählungen fehlen —, ist wiederum die „Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark" (Blutwurst-ähnlich) angegeben. Wie berechtigt es ist, diesen Befund mit Vorsicht zu verwerten, zeigt ein Blick auf die Vergleichsbilder zwischen normalem und Elektroferrolknochenmark, die der Arbeit beigegeben sind. *Bondys* dort gezeichnetes Bild des normalen Kaninchenmarkes, das eigentlich nur Fettgewebe darstellt, entspricht in keiner Weise dem, was man physiologischerweise antrifft. Ich verweise auf die Abbildung, die *Veit* vom normalen Knochenmark des Kaninchens gibt und die sich mit eigenen Beobachtungen deckt. Ich zitiere seine Beschreibung: „Im Fettgewebe mit gleichmäßig gefüllten Capillaren bilden die Markzellen anastomosierende Stränge; hie und da sind sie zu Brocken gehäuft. Diese Zellen charakterisieren sich als Myelocyten . . . Myeloblasten, Erythrocyten und Erythroblasten. Außerdem ziemlich regelmäßig verteilt Knochenmarks-Riesenzellen." *Bondys* Angabe über das mikroskopische Bild des Elektroferrolmarks macht allerdings eine starke Knochenmarksreizung augenfällig. Vom Fettgewebe ist nur noch wenig vorhanden; die Markzellstränge sind außerordentlich verbreitert und weisen massenhaft Erythroblasten- und Leukoblastengewebe auf. Daneben zahlreiche und mannigfaltige Kernteilungsfiguren im Erythroblasten- wie Leukoblastengewebe. Demgegenüber muß ich betonen, daß ich mitotische Vorgänge — an Zahl gegenüber der Norm erhöht — in diesen beiden Gewebsarten wohl beobachtet habe, aber nicht in dem Maße, wie es *Bondys* Beschreibung vermuten läßt. Es ist möglich, daß neben individuellen Reaktionsverschiedenheiten die zeitlichen und Mengenunterschiede der Elektroferrolinjektion für diese Differenz in der Reizwirkung verantwortlich zu machen sind.

Von klinischen Prüfungen der Wirksamkeit des Elektroferrols liegen bisher die erwähnten Veröffentlichungen von *Kayser-Petersen* und *Stoffel* und von *O. Weber* und eine eben erschienene von *Arndt* vor. *Kayser-Petersen* und *Stoffel* beobachteten nach zweimal wöchentlicher Injektion von 1—2 ccm, häufig allein schon nach einer einzigen Injektion, einen auffallenden Umsturz des Krankheitsbildes: bei Anämie nach Blutung, nach Rauchgasvergiftung, bei einem Fall von perniziöser Anämie. (Ein weiterer Fall von *Biermer*scher Krankheit



blieb unbeeinflußt.) Weniger erfolgreich, aber immerhin mit erheblicher Besserung verbunden war die Elektroferroltherapie der Chlorose. Versager mußten sie bei Anämie im Gefolge von sept. Polyarthritis und Lungenphthise verzeichnen. Immerhin lassen die Verfasser die Frage offen, wie weit neben der spezifischen Eisenwirkung die unspezifische Eiweißwirkung des Schutzkolloids eine Rolle spielt. *Weber* fand in 4 Anämiefällen (darunter 3 perniciöse) eine kräftige Förderung der Blutneubildung, und auch *Arndt* sieht in der Elektroferrolinjektion einen Fortschritt der Perniciosatherapie; ferner konnte er bei sekundären Anämien durch Elektroferrolinjektionen schnell eine Steigerung des Hämoglobingehalts erzielen[1]).

Bevor ich nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen für die Frage einer spezifischen Wirksamkeit des Elektroferrols kritisch verwerte, halte ich es für angebracht, auf die Verschiedenheiten der Vorbedingungen bei experimenteller und klinisch-therapeutischer Applikation hinzuweisen. Die Klinik hat es bei den Erythroanämien — abgesehen von der Anämie nach Blutverlust — mit Krankheiten zu tun, die im Experiment nicht darstellbar sind. Eine wichtige Vorbedingung geht also der experimentellen Untersuchung verloren. Denn die Blutentziehung oder experimentelle Anämisierung durch Blutgifte muß, wenn man das Fazit der experimentellen Elektroferrolinjektion zieht, immer die Zweifelsfrage aufwerfen: Wieviel an Regenerationserscheinungen ist auf Kosten der bekannten autochthonen Regenerationskräfte des Körpers und wieviel auf Kosten der Reizwirkung von Blutgiften zurückzuführen? Ich kann daher auch dem von *Kayser-Petersen* und *Stoffel* notierten Erfolg bei Anämie nach Blutverlusten und Rauchgasvergiftung nicht großen Wert beilegen; es ist doch bekannt, daß der a priori gesunde menschliche Körper mit erstaunlicher Schnelligkeit große Blutverluste ausgleicht!

Ich beschränkte mich infolgedessen darauf, die Elektroferrolwirkung am normalen Tier zu studieren. Ich war mir darüber klar, daß unter dem Einfluß der verschiedenen Faktoren, welche die Erythrocytenmenge numerisch stabilisieren (z. B. der O_2-Partialdruck), eine merkbare Erythrocytose keinesfalls zu erwarten war. In der Tat reicht auch die laut Tabelle höchste Erythrocytenzahl von 4 500 000 (zu 3 840 000 Anfangswert) nicht entfernt an die Erythrocytenvermehrung heran, welche *Kayser-Petersen* und *Stoffel* bei einem Fall von fraglicher *Biermer*scher Anämie erzielten (von 1 640 000 bis zu 4 300 000). Aber daß die Erythrocytenproduktion bei meinem Tier eine abnorm große gewesen sein muß, das ergibt neben dem cytologischen Befund (jugend-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurden ähnliche klinische Erfahrungen weiterhin von *Kleeblatt* (Therapie der Gegenwart S. 209, 1921) und *Lührs* (Deutsche med. Wochenschr. Nr. 31, 1921) veröffentlicht.



liche Zellen charakterisiert durch Polychromatophilie) das histologische Untersuchungsresultat: die hochgradige Blutpigmentablagerung in Milz, Lymphknoten und auch Niere (?), die ausgesprochene Reizung des Erythroblastenapparates im Knochenmark, wie ich sie weder beim normalen noch beim Kollargoltier antraf. Gewiß sehen wir auch beim Elektroferroltier das Bild einer generellen Knochenmarksreizung, gekennzeichnet durch die Reizung des Myeloblastengewebes, den Leukocytenreichtum von Lunge, Leber, Knochenmark, wie wir ihn in noch erhöhterem Maße beim Kollargoltier angetroffen haben. Dies kann man ebenso wie die Lymphocytose (s. Tabelle und hist. Bef.) auf die „protoplasmaaktivierenden" Eiweißstoffe beziehen, die als Schutzkolloid beigegeben sind. Die ganz vorzugsweise bestehende Reizung des Erythroblastenapparates muß man dagegen wohl auf die Eisenkomponente beziehen.

Wie kommt nun diese spezifische Reizwirkung des Elektroferrols zustande?

Ich glaube, daß gerade die Untersuchung der Eisenwirkung am a priori normalen Tier geeignet ist, eine wenig beachtete Ansicht *Schades* zu stützen. *Schade* betrachtet die Wirkungsweise des Eisens vom Standpunkt der Katalyse und präzisiert einen hier in Betracht kommenden Weg der Katalyse mit den Worten: „Es kann ein physiologisch vorhandenes Ferment durch einen gleichsinnig wirkenden stoffverwandten Katalysator in der Wirkung ergänzt oder gesteigert werden." Unter dem physiologisch vorhandenen Moment ist die Sauerstoff übertragende Kraft, d. h. die Katalyse des Hämoglobins zu verstehen, und *Schade* konnte nachweisen, daß Eisen und Hämoglobin hinsichtlich der Sauerstoffübertragung die weitgehendsten Analogien aufweisen. So kann man denn durch die Eisendarreichung eine funktionelle Bereicherung des vorhandenen Hämoglobins und als Folge davon eine *Steigerung der Oxydasewirkung der Zelle* erreichen. Daraus resultiert allem Anschein nach die Reizwirkung auf das Erythroblastengewebe des Knochenmarks. Was nun die intravenöse Darreichung des Eisens im kolloidalen Zustand vor den anderen Arten der Eisentherapie voraushaben könnte, das wäre — abgesehen von der protoplasmaaktivierenden Wirkung des beigegebenen Eiweiß-Schutzkolloids — rein empirisch vermutet — eine besonders *dauerhafte* Befähigung zur Katalyse innerhalb des Körpers, infolge seines besonderen Dispersionsgrades.

Gerade diese Frage der Verwandtschaft von Hämoglobin und Eisenkatalyse (*Schade*) erfährt durch eine eben veröffentlichte Arbeit von *McMaster* und *Haessler* eine besondere Beleuchtung. *McMaster* und *Haessler* riefen bei Ratten durch wiederholte Blutentziehung eine chronische Anämie mäßigen Grades hervor, injizierten dann subcutan



Hämoglobin und stellten wohl im Anfang einen schnelleren Ausgleich des Hämoglobinverlustes fest als bei Kontrolltieren, die dieser Injektionsbehandlung nicht unterworfen waren. Der Vergleich vom Färbeindex des behandelten und unbehandelten Tierblutes zeigte jedoch annähernd gleiche Werte. Der schnellere Ersatz des Hämoglobins im Blut der behandelten Tiere war also bedingt durch eine *erhöhte Produktion corpusculärer Elemente*. Das injizierte Hämoglobin fand seinen Weg nicht quantitativ direkt zu den neugebildeten Zellen, sondern es stellte einen *Vermittler zu gesteigerter Erythrocytenproduktion* dar. Hierin sehen auch die beiden Autoren weitgehende Analogien zwischen Hämoglobin und Eisendarreichung. —

Leider ist der vorliegende Versuch insofern kein reiner, als die Carminspeicherung, welche absichtlich zur Darstellung der reticulo-endotheliale Elemente ausgeführt wurde, eine toxische Wirkung auf die Erythrocyten ausüben konnte. Doch halten sich die injizierten Carmindosen innerhalb der Grenzen, die von *Kiyono* als unschädlich bezeichnet werden. Vergleichende Untersuchungen über Elektroferrolwirkungen ohne gleichzeitige Carmininjektionen wären natürlich erwünscht. Eine Verwendung des Falles erscheint mir trotzdem erlaubt, weil bei Tier 3 die gleichen Carmininjektionen ausgeführt wurden, ohne daß die auffällige Beeinflussung des erythrocytären Systems wie in Fall 2 eintrat.

Tier 3 (behandelt mit kolloidalem Eisenarsengemisch Heyden).

Von einer tabellarischen Wiedergabe sehe ich ab, da die Blutkörperchenzählungen und Differenzierungen der Weißen im Lauf des Experimentes kaum Abweichungen von den Ausgangswerten zeigten. Lediglich eine geringe Leukocytenverminderung (normal 7300 — letzte Zählung 5200) und in den letzten Stadien des Experimentes eine leichte Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der lymphatischen Elemente war festzustellen. Der Turnus von Leukopenie und Leukocytose nach jeder Injektion ist auch hier zu verzeichnen. Die Leukocytenzahl nähert sich jedoch bald immer dem Anfangswert.

Injektionen und Carminspeicherung: Ebenso wie bei Tier 2. Nur wurde einmal die Koll.-Eisen-Arsenlösung mit der Carminlösung zusammen injiziert. Das Tier magerte sichtlich ab.

Sektion: Milz und Lymphdrüsen vergrößert.

Mikroskopisch: *Leber*: Die Leukocytenmenge steht in der Mitte zwischen den entsprechenden Befunden von Tier 1 und 2. Relativ viel Lymphocyten, unregelmäßig im periportalen Gewebe verteilt. Die Eisenablagerung ist geringer als bei Tier 2. Die Verschiedenheit in der Berlinerblaureaktion ist auch hier auffällig.

Niere: Ohne Befund. Die eigentümlichen Ablagerungen in den Nierenepithelien (s. Tier 2), die als Blutzumischung zum gespeicherten Carmin gedeutet wurden, fehlen hier.

Lunge: Kaum Metallablagerungen. Im übrigen sehr schwere Veränderungen: Die Leukocytenzahl ist eine abnorm große. In weiten Gebieten trifft man Capillaren und präcapillaren Gefäße mit Leukocyten vollgepfropft. An den übrigen Gefäßen fällt neben dem Leukocytenreichtum innerhalb des Blutes die starke leukocytäre Durchsetzung der Gefäßwand auf. Daneben sehr zahlreiche Leukocytentrümmer-Fibrinthromben in Arteriolen und Capillaren. Als besonders auffällig



muß das Vorhandensein von Plasmazellen in einigen Leukocytenthromben erwähnt werden. Im übrigen zeigt das Jennerpräparat, daß es sich fast ausschließlich um pseudoeosinophile Zellen handelt. Ganz vereinzelt Megakaryocyten.

Milz: Befindet sich im Zustand stärkster Reizung. Sehr starker Leukocytengehalt. Ziemlich starke Metallspeicherung. Die Sinus sind nahezu voll gelagert mit Leukocytenfibrinthromben. Hochgradige Leukocytophagie. Aber auch Kerntrümmer im lymphatischen Gewebe. Erythrocytophagie wird als Ausnahmeerscheinung festgestellt. Vermehrter Gehalt an Plasmazellen.

Lymphdrüse: Auch hier, aber nur ganz vereinzelt, auffällig große, schmalsäumig oxydasegebende Zellen (Myeloblasten?). Reichliche Kernteilungsfiguren im lymphatischen Gewebe. Mäßige Erythrocytophagie.

Knochenmark: Mäßige Blutfüllung; auffällig ist das spärliche Vorhandensein von myeloischen Elementen. Daneben besteht eine deutliche Verkümmerung des Fettgewebes, stellenweise mit *ausgesprochen gallertiger Umwandlung*. Erythroblastengewebe vielleicht vermehrt. Reichlich Plasmazellen.

Epikrise:

Fassen wir die charakteristischen Ergebnisse dieses Falles zusammen, so sehen wir an Besonderheiten gegenüber den beiden vorausgehenden Experimenten:

1. intravital eine Verringerung der Leukocytenzahl, eine Verschiebung des intravitalen weißen Blutbildes zugunsten der Lymphocyten, die histologisch ihren Ausdruck in einer Vermehrung der lymphatischen Elemente in Milz, Lymphdrüse und Knochenmark findet;

2. das mikroskopische Bild hochgradiger sog. toxischer Thrombose (*Kusama*) in Milz und Lunge;

3. im Knochenmark eine spezifisch-toxische Veränderung und gallertige Umwandlung des Fettgewebes mit gleichzeitiger Hemmung der Myelopoese.

Von einem bemerkenswerten Einfluß der Eisenkomponente in der kolloidalen Lösung auf den Erythroblastenapparat ist im Gegensatz zu Tier 2 hier nichts zu verzeichnen. Es ist möglich und wahrscheinlich, daß die Erscheinungen einer Arsengiftwirkung in dem Grade das ganze Bild beherrschen, daß die Eisenwirkung illusorisch gemacht wird. Jedenfalls können wir aus später zu besprechenden Gründen nicht umhin, in den pathologischen Veränderungen des Knochenmarks, der Milz und Lunge den Ausdruck einer Arsengiftwirkung zu sehen, da wir von der Genese dieser pathologischen Veränderung nach unseren bisherigen Untersuchungen das kolloidale Eisen, aber auch das Schutzkolloid (s. u.) ausschalten können. Vielleicht ist es in diesem Zusammenhang nicht ohne Interesse für die Frage der Arsenwirkung im Körper, daß *L. Hess* und *P. Saxl* eine *Hemmung* der Autolyse bei Arsendarreichung beobachtet haben. Auch *H. Meyer* und *R. Gottlieb* sprechen sich in dem Sinne aus. Es handelt sich vielleicht in diesem Experiment — unter Berücksichtigung der theoretischen Gesichtspunkte, die ich für die Elektroferrolwirkung anführte — um eine Be-

einflussung der katalysefördernden Wirkung des Eisens durch die katalysehemmende des Arsens.

Die klinisch anerkannten Erfolge der Arsentherapie zum Zwecke des Knochenmarkreizes wären dann mit der Überlegung hinzunehmen, daß bei vielen Medikamenten die Größe der therapeutischen Dosis zur Wirkung im umgekehrten Verhältnis steht. Wir hätten demnach in unserem Experiment die therapeutische Dosis überschritten und wären in das Bereich der Giftwirkung des Arsens gelangt.

Untersuchungen von *Külz* aus dem Jahre 1921 beschäftigen sich u. a. auch mit dem Einfluß des kolloidalen Arsens (Heyden) auf die Elemente des Blutes.

Külz konnte feststellen, daß die Erythrocytenzahlen bei verschiedenster Dosierung des kolloidalen Arsens keine Vermehrung aufweisen; allerdings besitzt andererseits nach ihm das kolloidale Arsen bei hohen Dosen (halben Letaldosen) auch nicht jene anämisierende Wirkung, welche wir von der arsenigen Säure kennen (*Bettmann*).

Im weißen Blutbild findet *Külz* jene Schwankungen im Gefolge der Injektion, welche wir bei allen im Experiment geprüften kolloidalen Metallösungen beschrieben haben. In der Hauptsache sind auch nach seinen Untersuchungen an diesem Wechsel von Leukopenie zur Leukocytose (s. o.) die Pseudoeosinophilen beteiligt. *Külz* sieht aber darin mit Recht *nicht* eine *spezifische* Wirkung des kolloidalen Arsens. — Versuche, nach Blutentziehung durch Darreichung von kolloidalen Arsen eine beschleunigte Blutregeneration zu erzielen, gaben ihm kein eindeutiges Resultat.

Aus seinen Blutzählungstabellen geht weiterhin hervor, daß ebenso wie bei meinen Untersuchungen als Endergebnis fast überall eine geringfügige Erhöhung der Lymphocytenwerte festzustellen ist.

Im übrigen wird die Vergleichsmöglichkeit der *Külz*schen Experimente mit meinen Untersuchungen am kolloidalen Eisenarsengemisch dadurch eingeschränkt, daß *Külz auf einmal* eine erheblich höhere Arsendosis injizierte als ich *in der Summe* der Injektionen. Daran mag es wohl auch liegen, daß *Külz* an den Pseudoeosinophilen (des strömenden Blutes) Degenerationserscheinungen sieht, welche meine Blutausstriche nicht aufweisen. Kann man in den von *Külz* beobachteten Degenerationen der Pseudoeosinophilen des strömenden Blutes den Ausdruck einer mehr akuten Vergiftung sehen, dann geben die beschriebenen Degenerationserscheinungen des Knochenmarks in meinem Versuch (*Külz* geht auf die Knochenmarkshistologie nicht ein) wohl das Bild einer *subakuten* Vergiftung. Es muß darum ganz besonders hervorgehoben werden, daß die „relative" Ungiftigkeit des kolloidalen Arsens (gegenüber der arsenigen Säure) wohl für die Zeit der Injektion besteht, daß aber bei der Art der Ablagerung kolloidaler Metalle im Organismus (im reticuloendothelialen System) die Gefahr einer *chronischen* Vergiftung durch allmähliche Oxydation des gesamten deponierten Arsens zu As_2O_3 ernst gewertet werden muß.

Die massenhafte Leukocyten-Fibrinthrombenbildung in Lunge und Milz führt auf die Frage der toxischen Thrombose. Es geht m. E. aus später erkennbaren Gründen nicht an, gerade bei der Erörterung der Thrombenbildung die Wirkung des intravenös-injizierten geschützten kolloidalen Arsens mit der nicht kolloidaler Arsenpräparate zu vergleichen. Höchstens kann indirekt unterstützend die Beobachtung von *Böhm* und *Schmiedeberg* herangezogen werden, daß ein





Teil der Arsenwirkung im Körper vorzugsweise durch Erweiterung („Paralyse") der Capillaren gekennzeichnet sei.

Für die Erkenntnis der Genese der Thrombenbildung ist es von Vorteil, sich über das Schicksal der in die Blutbahn eingeführten kolloidalen Metallösung eine Vorstellung zu machen. Die Lösung besteht zum allergrößten Teil aus „artfremden" Eiweißstoffen. Diese Eiweißstoffe sind aber wohl m. E. für den Körper *nicht mehr* fremdartig als alle die Eiweißsubstanzen, die der Körper selbst als verbraucht außerhalb des Zellorganismus stellt. Sieht man doch, daß hochgradiger Zellzerfall jeder Art (Zellzerfall im Tumor, bei konsumierenden Krankheiten, Leukocytenzerfall) klinisch und im Blutbild die gleichen Erscheinungen hervorruft wie eine intravenöse Zufuhr artfremden Eiweißes. Wie weit diese Überlegung mit der Gerinnungsfrage und der damit eng verwandten Frage der Thrombenentstehung verknüpft sein kann, zeigen Untersuchungen von *Herzfeld* und *Klinger*, die in umfassenden physikalisch-chemischen Studien den Gerinnungsmechanismus wie folgt definieren (zit. nach *Frisch* und *Starlinger*): „Das Fibrinogen wird einerseits durch hochdisperse Eiweißabbauprodukte in Form der NaCl-Salzverbindung in Lösung erhalten, andererseits durch jene Eiweißspaltstücke, die eine besonders starke Tendenz aufweisen, in die $CaCl_2$-Salzform überzugehen, gefällt, wenn diese Bindung eintritt. Diese Eiweiß-Abbauprodukte entstehen im Blutplasma durch hydrolytische Aufspaltung der Bluteiweißkörper, und alle Stoffe und Vorgänge, die diese Eiweißhydrolyse begünstigen, wirken gerinnungshemmend." Wir können uns demnach vorstellen, daß dem Blut des Tieres durch das Schutzkolloid Eiweißkörper zugeführt werden, die — weil außerhalb des Zellebens stehend —, vom Blut, wahrscheinlich durch die proteolytischen Eigenschaften der Leukocyten, — möglichst schnell in weitere Spaltprodukte zerlegt werden sollen und auch werden. Es kommt also plötzlich mit Hilfe schnell und reichlich herbeigeschaffter Leukocyten zu einem hochgradigen Auftreten jener Eiweißspaltprodukte, die fibrinogenfällend wirken. Nun braucht eine solche über die Norm erhöhte Gerinnungs*bereit*schaft — auf die man aus dem intravasalen Leukocytenreichtum (scheinbar ganz exquisit von Lunge und Milz) schließen kann — nicht notwendigerweise zur vielfachen Capillarthrombose zu führen (s. Experiment an Tier 1, 2 und 4). Und wenn sie bei intravenöser Zufuhr von Elektrokollargol, Elektroferrol und kolloidalem Eiweiß, in mäßigen Dosen injiziert, eintritt, dann ist sie gewöhnlich nicht so hochgradig wie in diesem Fall. Das lehren z. T. die ausgedehnten und erschöpfenden Untersuchungen von *Kusama* über die Entstehung toxischer Thromben, das zeigen neuere Untersuchungen von *Seeliger* und *Gorke*, die bei intravenöser Injektion von Witte-Pepton in den Capillaren von Lunge und Milz Bilder an-



trafen, die „mit Pfropf- oder Thrombenbildung große Ähnlichkeit hatten“. (Ohne Kenntnis der klärenden Befunde *Kusamas* werfen *Seeliger* und *Gorke* die Frage auf, ob es in Wirklichkeit zu einer ausgedehnten Thrombenbildung kommen kann.) Es könnte demnach in dem hier injizierten Präparat ein Agens vorhanden sein, das im Sinne von *Herzfeld* und *Klinger* besonders eiweißhydrolyse-begünstigend wirkt. Die Eisenkomponente kann es nach Erfahrungen, die ich mit Elektroferrol machte, nicht sein. Ich muß also dieses eiweißhydrolyse-begünstigende Agens in dem beigegebenen *Arsen* sehen. (Die Arsen-Chemotherapie des Carcinoms [*Blumenthal*] wird vielleicht dadurch in andere Beleuchtung gesetzt.)

Wieweit bei der Thrombenbildung außerdem die obenerwähnte Blutverlangsamung durch Capillarparalyse, die allerdings nicht allgemein anerkannt wird, beteiligt ist, läßt sich schwer entscheiden.

Tier 4 (behandelt mit Schutzkolloid Heyden Nr. **343** — Eiweißabbaustoffe).

Tabelle 111.

Injektionen			Blutzählungen und Differenzierung der Weißen								Besonderheiten
Tag	Zeit	Dosis usw.	Tag	Zeit	Erythr.	Leukoc.	Pseudo-eos %	Eosi-noph. %	Lym-phozyt. %	Große Monoz. %	
			28.VIII.	—	4200000	5100	52	—	39	9	Norm. Blut
29.VIII.	10h vorm.	2 ccm S.K.	29.VIII.	10h 30′ vorm.	4000000	2300	64	—	31	5	
			29.VIII.	1h nachm.	3800000	4000	58	—	33	9	
			29.VIII.	3h nachm.	3600000	7100	62	—	27	11	
1. IX.	12h vorm.	3 ccm S.K.	1. IX.	12h 30′ nachm.	3800000	4800	71	—	23	8	Polychromatophilie
2. IX.		5 ccm S.K.	1. IX.	2h nachm.	4000000	6800	67	2	25	6	dgl.
4. IX.		5 ccm S.K.	3. IX.	vorm.	3900000	7000	48	—	41	11	dgl.
6. IX.		5 ccm S.K.	5. IX.	nachm.	4000000	6000	39	—	46	15	dgl.
			7. IX.	nachm.	3700000	7400	41	—	46	13	3 Plasmazellen (?) Polychromatophilie
			9. IX.	—	3600000	8200	29	—	53	18	—
			11. IX.	—	4100000	8000	30	—	52	18	12. IX. †

Sektionsbefund: Milz und Lymphdrüsen allenthalben hochgradig vergrößert, Knochenmark von normaler roter Farbe.

Mikroskopisch. *Leber*: Leukocytenreichtum entspricht der Norm, ist vielleicht noch etwas geringer. Diffus im Gewebe reichlich Lymphocyten. Nieren o. B.

Lunge: Großer, in Organisation befindlicher Thrombus in einer Lungenarterie. Sonst keine Thrombenbildung. Mäßiger Leukocytenreichtum des Gewebes (mehr als normal). Ausgesprochene Leukocytenanhäufung im Capillarblut (polynucleare und Lymphocyten), jedoch geringer als bei den bisherigen Tieren. Hin und wieder im Capillarblut Plasmazellen und auffallend viel Lymphocyten. Sehr zahlreiche Knochenmarksriesenzellembolien.



Lymphdrüse: *Sehr intensive Plasmazellreaktion.* Der Zellkern der Plasmazellen zeigt jede Variation, vom Lymphoblastenkern bis zum ausgesprochenen Radkern. Vereinzelte Phagocytose roter Blutkörperchen seitens der Reticuloendothelien.

Milz: Im Vordergrund des ganzen Bildes steht ebenso wie bei der Lymphdrüse die *kolossale Anhäufung von Plasmazellen.* Zellkernvarietäten wie bei der Lymphdrüse.

Die Struktur der Milz ist gut erkennbar. Sinusendothelien leicht geschwollen. Der Leukocytenreichtum übersteigt die Norm nicht. Zerfall weißer Blutkörperchen in mäßigen Grenzen und mäßige Phagocytose.

Knochenmark: Auffallend ist die außerordentlich lebhafte Protoplasmafärbung aller Zellen. Der Leukocytenreichtum übersteigt die Norm nicht. Myeloblastisches und erythroblastisches Gewebe weisen an Umfang keine Abweichung vom normalen Knochenmarksbild auf. Veränderungen der Fettkugeln bestehen nicht. Eine sehr reichliche Phagocytose (Riesenzellen mit 4—5 Leukocyten sind keine Seltenheit) fällt auf. Megakaryocyten bedeutend über die Norm vermehrt. Sie machen zum Teil einen verkümmerten Eindruck. *Auch hier ist der außerordentliche Reichtum an Plasmazellen in die Augen fallend.* Die Verschiedenheiten der Zellkerne — Lymphoblastenkern, Lymphocytenkern, Radkern — bestehen gleichfalls.

Epikrise:

Bevor ich auf die in diesem Falle nächstliegende Frage des histologischen Ausdrucks der „Proteinkörpertherapie" eingehe, fordert die Fragestellung meiner Arbeit zu einem Vergleich der Effekte des Schutzkolloids mit denen der eben abgehandelten kolloidalen Metallösungen auf. Von vornherein weise ich auf eins hin. Die Vergleichsmomente werden dadurch beeinträchtigt, daß bekanntermaßen das Eiweiß des Schutzkolloids während seiner Verarbeitung zur kolloidalen Metalllösung Veränderungen erleidet, die jedoch, wie mich die am Elektrokollargol angestellten Eiweißproben überzeugten, nicht so hochgradig sein können, daß der Vergleich mit einer reinen Eiweiß-Schutzkolloidlösung hinfällig würde. Der Verdacht, in der Wirkung der kolloidalen Metallösung lediglich den Ausdruck einer Zuführung artfremder Eiweißstoffe erblicken zu müssen, hat eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen veranlaßt. *Gros* und *O'Connor* verglichen die Wirkungen kolloidaler Lösungen von Silber, Gold und Iridium, die als gemeinsamen Bestandteil einen Eiweißkörper enthielten, mit der des Hühnereiweißes und stellten eine Ähnlichkeit des Verhaltens insofern fest, als die für die kolloidalen Metallösungen — nach *einer* Injektion — charakteristische Vermehrung der polynucleären Leukocyten auch für das Hühnereiweiß gilt. Allerdings erfährt hier — im Gegensatz zu den kolloidalen Metallen — die *Gesamtzahl* der weißen Blutkörperchen keine Vermehrung, sondern sogar eine Verminderung. Bei einer nicht geschützten Lösung von kolloidalem Platin sahen sie jedoch gleichfalls eine polynucleäre Leukocytose. Sie entschieden sich daher in der Beurteilung von der Wirkung der durch Eiweißstoffe stabili-



sierten kolloidalen Metalle zu einer Summationswirkung. Unter gleicher Fragestellung verglich *Böttner* die Wirkungen des Eiweißschutzkolloids mit dem des ungeschützten kolloidalen Silbers am Menschen und im Tierexperiment und kommt zu dem Resultat, daß „die intravenösen Schutzkolloidinjektionen in einer Menge von 1—3 ccm sämtlich eine wesentlich stärkere, z. T. auch längere Zeit anhaltende Körperreaktion zur Folge hatten, als eine entsprechende Menge einer 2 proz. Kollargollösung". Von der Injektion ungeschützten kolloidalen Silbers sah er so gut wie keine Erscheinungen, trotzdem spricht er der Silberkomponente des Kollargols als nicht spezifischem Gewebsreiz eine gewisse Bedeutung zu[1]).

Vergleiche ich nun die eigenen Ergebnisse am Eiweißschutzkolloid mit denen meiner bisherigen Experimente, so muß ich feststellen, daß

1. weder eine so hochgradige Leukocytose erreicht wurde wie beim Elektrokollargoltier,

2. die Leukocytenvermehrung im Gegensatz zum Kollargoltier ganz vorzugsweise die lymphatischen Elemente betrifft,

3. eine exquisite Reizung des erythroblastischen Apparates wie beim Elektroferroltier nicht festzustellen ist,

4. auch die hauptsächlichsten Wirkungen der Eisenarsengemisch-Injektionen wesensverschieden davon sind.

Ich kann also nicht umhin, den Metallkomponenten in den vorhergehend untersuchten kolloidalen Lösungen, die sämtlich ein dem hier in Frage stehenden Schutzkolloid fast völlig ähnliches enthielten, eine besondere, und zwar für jede Metallart spezifische Reizwirkung zuzugestehen.

Betrachten wir nun das mit dem Eiweißschutzkolloid erzielte Bild für sich! Die Begriffe der Proteinleukocytose (*Metschnikoff*), des Heilfiebers (*Bier*) und der Protoplasmaaktivierung (*Weichardt*) kennzeichnen den Weg, welchen in der theoretischen Erklärung die Proteinkörpertherapie bisher durchlaufen hat. Zahllose Untersuchungen, auf die ich nicht näher eingehe, bringen Belege für die Berechtigung der Bezeichnungen. Der uns hier besonders interessierende Befund der Leukocytose ist jedoch nicht einheitlich bestätigt worden. Weiter werden erhebliche Schwankungen in der Intensität und Dauer der Hyper-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: In einer eben erschienenen Arbeit (Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 45) beschäftigt sich *Dietrich* mit der Frage, ob die Wirkung des Kollargols und Elektrokollargols auf seinen Gehalt an Schutzkolloid zurückzuführen ist. Er kommt auf Grund vergleichender klinischer Untersuchungen zu dem Schluß, daß das beigegebene Schutzkolloid (auch das hier experimentell geprüfte Präparat 343) an den Wirkungen auf die zur Behandlung herangezogenen gynäkologischen Entzündungsprozesse völlig unbeteiligt ist. Ja, er spricht sogar dem Schutzkolloid als solches jede Rolle in der Proteinkörpertherapie ab.

leukocytose berichtet. Die Differenzierungsergebnisse des vitalen weißen Blutbildes sprechen sich, soweit ich die Literatur übersehe, bis auf wenige Ausnahmen (s. u.) für eine polynucleäre (pseudoeosinophile) Leukocytose aus. Fiebererscheinungen als Ausdruck der Proteinkörperwirkung sind gleichfalls inkonstant. Der Begriff „Protoplasmaaktivierung" kennzeichnet schließlich nicht viel mehr als das Bestreben, „statt der Symptome ein einheitliches Prinzip" (*Weichardt*) in den Vordergrund der Betrachtung zu rücken.

Das morphologisch faßbare Kriterium der Proteinkörperwirkung, die Hyperleukocytose, treffen wir nun auch in meinem Experiment an. Sie ist nicht hochgradig, wird aber durch die Ergebnisse der Blutzählungen und die erhöhte Leukocytophagie im Knochenmark offenbar. Werfen wir jedoch einen Blick auf die Differenzierungszahlen der weißen Blutkörperchen, dann sehen wir, daß eine ausgesprochene Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der Lymphocyten im Laufe des Experimentes eintritt. Und in der Tat muß man auch in dem mikroskopischen Befund — besonders in der hochgradigen Plasmazellreaktion in Lymphdrüse, Milz und Knochenmark — eine Reizung des lymphatischen Apparates (*Türk*) sehen. Weiterhin erscheint mir die auffällige Vermehrung der Knochenmarksriesenzellen im Verein mit vielfachen Megakaryocytenembolien in die Lunge erwähnenswert. Spricht schon ihr eigentümliches Aussehen im Knochenmark für eine exquisite Reizung dieses Zellapparates, so wird dieser Eindruck durch ihre zellreiche Verschleppung in die Lunge noch verstärkt[1]).

Da im Gegensatz hierzu eine Reizung des myeloblastischen Apparates kaum vorliegt, bin ich der Ansicht, daß *Oehlhafen* in seiner Auffassung der engen vitalen und genetischen Zusammengehörigkeit von Megakaryocyten und myeloischen Zellen vielleicht zu weit geht. Die Tatsache, daß *Naegeli* Megakaryocyten im strömenden Blut nie bei Lymphadenosen, wohl aber bei Myelosen sah, spricht nicht zwingend für die genetische Einheit der beiden Zellfiguren. Es ist doch auch durch die Untersuchungen *Ogatas* erwiesen, daß der als Zelleinheit in die Blutbahn eintretende Megakaryocyt bald in den Lungencapillaren abgefangen und aufgelöst wird. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang *Hellys* Ansicht, daß Megakaryocyten auf chemotaktische Reize hin aus dem Knochenmark austreten können. Ich komme auf diese Frage im nächsten Experiment noch zu sprechen.

Ich erwähnte schon, daß als Ausdruck der Proteinkörperwirkung im Blut fast allgemein eine polynucleäre Leukocytose angenommen

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: In einer kürzlich erschienenen Arbeit, „Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen" (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, H. 2 u. 3) weist *Kuczynski* ausführlich auf die große Bedeutung der Plasmazellen und Megakaryocyten im Ablauf universeller Abwehrvorgänge des Organismus hin. Mögen an den Folgerungen und Hypothesen *Kuczynskis* Zweifel erlaubt sein — in diesem Zusammenhang interessiert nur das augenfällige Auftreten der beiden Zellarten im Zeichen der Abwehrreaktion.

wird. Einige Mitteilungen über „posttoxische“ Lymphocytosen nach Seruminjektion und über Lymphocytosen der Kriegsteilnehmer, die, wie *Naegeli* glaubt, auf die häufige Vaccination zurückzuführen sind, können eine Brücke zu meinen Beobachtungen schlagen. Schließlich beweisen kürzlich veröffentlichte, in ähnlicher Versuchsanordnung durchgeführte Untersuchungen *Pentimallis*, daß mein Befund der Lymphocytose und Reizung des lymphatischen Apparates nicht vereinzelt dasteht. *Pentimalli* konnte bei Tieren, die er längere Zeit hindurch intravenös mit roher Milch behandelte, im strömenden Blut gleich mir eine auffällige Vermehrung der Lymphocyten und Monocyten feststellen[1]). Diese Lympho- und Monocytose dauert nach seinen Erfahrungen bemerkenswert lange: noch 5 Monate nach dem Aufhören der Behandlung war diese Veränderung in der Blutmorphologie zu verzeichnen[2]). Betrachten wir diese Beobachtungen vom Standpunkt der Proteinkörpertherapie, so geht vielleicht aus ihnen hervor, daß einmal die verschiedenen Eiweißarten und Eiweißabbaustufen auf die Morphologie der Leukocytose verschieden einwirken können, daß andererseits Dosierung und Länge der Behandlung einen wesentlichen Einfluß in dem angegebenen Sinn ausüben können. Ferner scheinen mir — unter Berücksichtigung der Krankheitsprozesse, in denen wir sonst gemeinhin Lymphocytose und Plasmazellenanhäufung im Gewebe sehen — neue Untersuchungen von *Frisch* und *Starlinger* bedeutsam zu sein. *Frisch* und *Starlinger* kamen auf Grund exakter Prüfungen der Blutfunktion bei Behandlung mit spezifischen und unspezifischen Eiweißkörpern, Röntgenstrahlung und Diathermie zu dem Resultat, daß auf den „deletären“ Reiz dieser Therapie vorwiegend die minderwertigen, in ihrer Widerstandsfähigkeit bereits geschwächten Zellen mit Zerfall reagieren. Die Erhöhung des Leistungsniveaus (*Weichardt*) führen sie auf die Ausschaltung dieser Zellen und eine dadurch angeregte Regeneration zurück. Die bekannten Schwankungen im Ansprechen des Organismus auf die Proteinzufuhr lassen sich zwanglos daraus erklären. Wäre es da nicht möglich, daß auch ein Wechsel im morphologischen Bild der Hyperleukocytose durch Menge und Schnelligkeit des Zellzerfalls bedingt sein könnte? Durch Vergleich mit der Lymphocytose als Begleiterscheinung chronischer Infektionskrankheiten bin ich geneigt, in meinem Experiment die Lymphocytose als ein Zeichen des *die Norm nicht zu stark übersteigenden, aber dauernden* Zerfalls nicht vollvitaler Zellen anzusehen. Denn bei

[1]) Die genauere chemische Konstitution des Schutzkolloids *Heyden* Nr. 343 ist Fabrikgeheimnis.

[2]) Ein ähnliches Verhalten des Blutes nach besonders dosierten Caseosaninjektionen berichtet ferner *Opitz*; — ganz kürzlich auch *Weicksel* (Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 51. (Korrekturvermerk.)

den chronischen Infektionskrankheiten überschreitet der Zellzerfall wohl das Maß des Normalen, ist aber im Gegensatz zu den akuten Infektionskrankheiten (Polynucleose!) langsamer und stetiger. Die mäßig dosierte aber langdauernde Zufuhr von solchen Proteinkörpern, die ihrerseits dem Zellzerfall nicht allzu intensiv Vorschub leisten, könnte demnach im gleichen Sinn wirken. Ich erwähnte schon, daß *Frisch* und *Starlinger* neben der Eiweißstoffzufuhr auch die Behandlung mit Röntgenstrahlen und Diathermie zur Erhärtung ihrer Ansicht herangezogen haben. Nun ergaben umfassend angelegte Studien von *Murphy*, *Sturm*, *Nakahara*, *Taylor*, *Witherbee* und *Thomas* die auffällige Tatsache, daß *kurz*fristige Röntgenbestrahlung, trockene Hitze (kurze Zeit), und längere Sonnenbestrahlung ausgesprochene Lymphocytose und Reizungserscheinungen im lymphatischen Gewebe von Lymphdrüse und Milz im Gefolge hat, während eine *längere* Röntgenbestrahlung neben einem Absinken der Lymphocytenzahlen eine allerdings bald vorübergehende polynucleäre Leukocytose zeitigt.

Welche Rolle man den Lymphocyten zuschreiben soll, die durch die intravenöse Schutzkolloidzufuhr (oder den dadurch bedingten Zellzerfall) mobilisiert sind, lasse ich dahingestellt. Möglich, daß die gerade in diesem Schutzkolloid enthaltenen Eiweiß-Abbaustufen für die weitere Verarbeitung durch Lymphocyten besonders günstig sind, möglich auch, daß die Lymphocytose die erste Hilfsreserve darstellt, die der Körper zur Eliminierung der Produkte eines die Norm nur wenig überschreitenden Zellzerfalls aufbietet[1]). Diese Vermutungen gebe ich mit aller Vorsicht, da ich mir wohl bewußt bin, daß die bisherigen Forschungen autolytische und proteolytische Fermente den Lymphocyten absprechen und eine evtl. makrophage Tätigkeit sich in diesem Fall natürlich nicht erweisen lassen konnte.

Auf die mit der Lymphocytose gleichlaufende Vermehrung der Monocyten einzugehen, halte ich im Hinblick auf die ungeklärte Rolle dieser Zellen für unzweckmäßig. Lediglich die Tatsache, daß ihre Zahlenwerte sich so eng an die Lymphocytenkurve halten, gibt Anlaß, an den myeloischen Charakter dieser Zellen (*Naegeli*, *Ziegler*, *Schridde*, *Türk*) zu zweifeln. *Maximow*, *Weidenreich* und *Downey* rechnen sie ja direkt zu den Lymphocyten.

Eine Arbeit *Hommas* veranlaßte mich schließlich noch, den eosinophilen Zellen besondere Beachtung zu widmen. *Homma* beobachtete nach subcutaner Verimpfung der verschiedensten Eiweißarten (darunter auch des Caseins) und ihrer Abbauprodukte eine geringgradige

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Die Abhandlung von *Weicksel* (Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 51), welche mir erst nach Niederschrift meiner Arbeit zu Gesicht kam, gibt ganz ähnliche Ansichten für das Auftreten einer Lymphocytose wieder.



lokale Gewebseosinophilie. Gleichlaufende Untersuchungen der Bluteosinophilie überzeugten ihn davon, daß die eosinophilen Zellen aus der Blutbahn ins Gewebe auswandern müssen.

Eine Bluteosinophilie trat in meinem Fall (s. Tab. III) nicht auf. Gewebseosinophilie in irgendeinem der untersuchten Organe wurde gleichfalls vermißt. Die von *Homma* beobachtete geringe Gewebseosinophilie nach *Verimpfung* von Eiweißsubstanzen scheint also lediglich der subcutanen Impfstelle vorbehalten zu sein; bei intravenöser Injektion zeigt weder das Blut noch irgendein Gewebe Eosinophilie.

Tier 5 (behandelt mit Schutzkolloid Heyden Nr. 344 — besteht aus vegetabilischem Gummi).

Auf tabellarische Wiedergabe verzichte ich, da die jeweiligen Änderungen der absoluten Blutkörperchenwerte und Differenzierungszahlen des weißen Blutbildes nur Schwankungen aufweisen, die kritisch nicht verwertbar sind.

Es resultiert zunächst eine Verminderung der Erythrocyten von 4 600 000 auf 3 800 000, der Leukocyten von 8 600 auf 6 700. Die Leukopenie und Leukocytose im Gefolge einer jeden Injektion zeigt — allerdings an Intensität abgeschwächt — das gewohnte Bild. Die Einzelheiten des Experimentes sind die gleichen wie bei Tier 4.

Getötet am zwölften Tage nach der ersten Injektion. Während der sechs letzten Lebenstage mit Lithionkarmin gespeichert (*Kiyono*). Die Sektion ergab nichts Absonderliches.

Mikroskopisch: Niere, Leber keine Abweichungen vom normalen Bild.

Lunge: Leukocytenreichtum des Gewebes entspricht der Norm. Die Arterien, besonders die Capillaren, weisen stark erhöhten Leukocytengehalt auf. Zahlreiche Megakaryocytenembolien, reichlich Blutplättchen, keine Thrombenbildung.

Lymphdrüse: Vielleicht vermehrte Leukocytophagie. Starker Megakaryocytenzerfall, lymphatischer Apparat o. B.

Milz: Phagocytose roter und weißer Blutkörperchen über die Grenze des Normalen vermehrt. Einige Megakaryocyten, Plasmazellen im Milzblut.

Knochenmark: Eine Abweichung vom normalen Bild besteht lediglich — vielleicht von einer geringen Wucherung des myeloischen Gewebes abgesehen — in einer starken Vermehrung der Megakaryocyten- und Blutplättchenzahl. Viel Megakaryocyten in allen Stadien des Zerfalls.

Epikrise:

Das Tier weist von allen die geringsten Veränderungen auf. Die Erscheinungsfolge: Injektion—Leukopenie—Leukocytose läßt besonders deswegen, weil das Endresultat doch eine Verminderung der Leukocyten ist, sich mit dem die Leukocyten anlockenden Fremdkörperreiz (besonders im Lungenkreislauf) erklären. Daß dadurch eine geringe und kurzfristige Reizung auf den myeloblastischen Apparat ausgeübt wird (die schnell vorübergehende Hyperleukocytose), ist begreiflich. Aber von einer Dauerwirkung im Sinne einer absoluten Vermehrung der weißen, wie bei den übrigen Tieren, ist hier nichts zu vermerken. Die geringe Verminderung der weißen ist kritisch ebenso-



wenig verwertbar, wie die der roten. Sie ließe sich durch Verschiebung der L. in den Lungenkreislauf deuten. Auf die Literatur aller nicht eiweißartigen Substanzen einzugehen, die bisher intravenös injiziert wurden, erübrigt sich. Sie bewirken m. E. wohl sämtlich mehr oder weniger einen Fremdkörperreiz.

Eine Besonderheit stellt hier lediglich die auffällige Megakaryocytenvermehrung im Knochenmark mit ihren sehr ausgesprochenen Begleiterscheinungen dar: Mannigfache Zerfallsbilder, Megakaryocytenembolien in die Lunge, Auftreten im Milzblut, erhöhter Plättchengehalt in Lungen- und Knochenmarksblut. Im Gegensatz zu den Eiweißstoffen der kolloidalen Metallösungen und des Schutzkolloids Nr. 343, die für den Körper wohl artfremd, aber eben in der Annahme, daß der Organismus sich bemüht, sie weiter abzubauen, nicht ausgesprochene Fremdkörper sind, glaube ich es hier mit einer reinen Fremdkörperwirkung zu tun zu haben. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben nun *Kusama* veranlaßt, aus dem Aufbau der toxischen Thromben zwei Arten von Thrombose erzeugenden (Fremd-)Körpern herzuleiten,

1. solche, die für Blutplättchen benetzbar sind, und
2. solche, die für Blutplättchen unbenetzbar sind.

Daß sich der Körper bemüht, Fremdkörper, die intravenös zugeführt werden, zu arretieren, ist verständlich. Daß der Lungenkreislauf auch dafür besonders geeignet erscheint, liegt gleichfalls klar. Sollte es daher im Hinblick auf die mannigfaltigen Erscheinungsformen vermehrter Blutplättchenbildung nicht möglich sein, daß das verwandte Schutzkolloid im Sinne *Kusamas* aus „benetzbaren“ Körpern zusammengesetzt ist?

Schließlich sind noch Blutzählungen von Interesse, die am hiesigen Institut Frl. Dr. *Bienert* im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Arbeit nach intravenöser Verabreichung von Normosal ausführte. Normosal ist ein nach der Ionen-Analyse des menschlichen Blutserums hergestelltes steriles Serumsalz, das von *Straub* angelegentlich anstelle der oft unphysiologisch wirkenden „physiologischen“ Kochsalzlösung empfohlen wird.

Die Normosalinjektionen riefen im Experiment weder im roten noch im weißen peripheren Blutbild — zahlenmäßig wie morphologisch — nennenswerte Veränderungen hervor.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen am a priori normalen Kaninchen kann ich kurz dahin präzisieren:

1. Jede intravenöse Injektion von artfremden Eiweißstoffen und kolloidalen Metallösungen, die solche enthalten, führt zu einer Leuko-



penie des peripheren Blutes, welche nach einigen Stunden einer Hyper leukocytose (vorwiegend polynucleärer, pseudoeosinophiler Natur) Platz macht. Die Leukopenie ist im Sinne *Graeffs* als Verschiebungsleukopenie (die Leukocyten wandern gehäuft in die inneren Organe, speziell in den Lungenkreislauf), die Leukocytose als myelogene Leukocytose zum Zwecke des notwendig gewordenen erhöhten Eiweißabbaues zu deuten.

2. Mehrmalige intravenöse Zufuhr von Elektrokollargol ruft eine dauernde, vorwiegend polynucleäre (pseudoeosinophile) Leukocytose mit allen Zeichen der Reizung des Myeloblastenapparates hervor.

Ein gewichtiger Einfluß der Silberkomponente auf diese Reaktion muß zugestanden werden.

3. Mehrmalige intravenöse Zufuhr von Elektroferrol-Heyden ruft neben Hyperleukocytose, an der sich Polynucleäre und Lymphocyten fast gleichmäßig beteiligen, eine geringe Erhöhung der Erythrocytenzahl im strömenden Blut und eine deutliche Mehrproduktion des Erythroblastenapparates hervor.

Eine Reizung des Myeloblasten- und lymphatischen Gewebes wird gleichfalls offenbar.

4. Mehrmalige intravenöse Zufuhr einer kolloidalen Metallösung, die neben den Eiweißschutzstoffen koll. Eisen und Arsen enthält, ruft eine ganz geringe Lymphocytenvermehrung und geringe Reizung des lymphatischen Apparates hervor. Gleichzeitig ist unter reichlicher Bildung toxischer Thromben in Lunge und Milz, eine Hemmung der Myelopoese und Verkümmerung des Fettgewebes im Knochenmark mit gallertiger Umwandlung feststellbar.

Die letztgenannten Erscheinungen werden

a) auf eiweißhydrolyse - begünstigende und capillargefäß - paralysierende,

b) spezifisch-toxische Wirkung des Arsens zurückgeführt.

5. Mehrmalige intravenöse Zufuhr von *Eiweißschutzstoffen* allein ruft eine ausgesprochene Lymphocytose des strömenden Blutes und exquisite Reizung des lymphoblastischen Gewebes (unter dem Zeichen starker plasmacellulärer Reaktion in Milz, Lymphdrüse und Knochenmark) und Vermehrung (Reizung) der Megakaryocyten im Knochenmark hervor.

Die Proliferationserscheinung des lymphatischen Apparates wird durch Dosierung und chemischen Charakter des Schutzkolloids — im Rahmen der bisherigen Untersuchungsergebnisse über die Frage der Protoplasmaaktivierung — gedeutet.

6. Mehrmalige intravenöse Zufuhr von Schutzkolloid, das nicht Eiweißstoffe (sondern vegetabilisches Gummi) enthält, ruft deutliche Vermehrung und schnellen Abbau der Megakaryocyten hervor.



Eine merkbare dauernde Veränderung des roten oder weißen Blutbildes ist ebensowenig feststellbar, wie eine Reizung der entsprechenden hämatopoetischen Organe.

Der Wechsel von Leukopenie und Leukocytose kurz nach der Injektion besteht in geringem Maße auch hier.

Die Speicherungsvorgänge der eingeführten Metallösungen in den verschiedenen Abschnitten des reticulo-endothelialen Apparates gaben Veranlassung, auch kurz die Frage nach der Bedeutung desselben für den Speicherungsablauf kolloidaler Substanzen zu prüfen.

Der Begriff des **reticulo-endothelialen Apparates** ist noch nicht endgültig festgelegt. Durch die Arbeiten von *Goldmann*, *Aschoff*, *Kiyono*, *McNee*, *Landau*, *Sooper* und *Lepehne* ist die Bedeutung des makrophagen Systems, der Histiocyten, Endothelien und Reticuloendothelien, von neuem zur Diskussion gestellt worden. Aus dem großen Gebiet der histiocytären Elemente haben *Aschoff* und *Landau* die einander verwandten Reticuloendothelien von Milz, Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark und Nebenniere als besonderen *reticulo-endothelialen Stoffwechselapparat* herausgehoben, weil gerade diese Zellen bei bestimmten Speicherungen und Stoffwechselstörungen in erster Linie fast gleichmäßig zu erkranken pflegen. Damit soll natürlich kein Gegensatz zwischen ihnen und den übrigen histiocytären Zellen geschaffen sein. Schon *Kiyono* hat eingehend auf die Verwandtschaft all dieser Zellen hingewiesen und die Bedeutung der Histiocyten des Bindegewebes wie auch der histiocytären Reticuloendothelien für die Bildung gewisser Mononucleärer des Blutes betont. Trotzdem aber bestehen gewisse funktionelle Unterschiede der einzelnen Organbezirke des histiocytären und reticulo-endothelialen Apparates. Diese Unterschiede zu studieren, erscheint wichtiger, als alle diese Zellen in einen großen Topf zu werfen, wie das neuerdings bei schrankenloser Ausdehnung vom Begriff des reticulo-endothelialen Systems leicht geschieht.

Es ergeben sich hier vor allem zwei Fragen:

1. wie weit man überhaupt die Zellen des RTE-Apparates (im engeren Sinne, wie eben definiert) funktionell beeinflussen kann;

2. andererseits, ob die verschiedenen Organbezirke des RTE-Apparates (auch hier in engerem Sinne gemeint) noch weiter funktionell gegliedert werden können.

Wenn ich bei Erörterung der zweiten Frage auch die Lunge in den Kreis der Betrachtungen gezogen habe, so liegt der Grund darin, daß nach *Kiyono* eine massenhafte Verschleppung gespeicherter Reticuloendothelien in die Lungencapillaren stattfindet. Die Lunge gewinnt



somit dadurch für das Speicherungsproblem, obwohl außerhalb des enggefaßten Begriffs vom RTE-System stehend, eine gewisse Bedeutung.

Während *Lepehne* bei der weiteren Nachprüfung der *McNee*schen Versuche über den hämolytischen Ikterus mit Hilfe von Kollargolinjektionen eine weitgehende funktionelle Ausschaltung des RTE-Apparates erzielen zu können glaubte, hat *Lubarsch* die Möglichkeit einer auch nur teilweisen funktionellen Ausschaltung prinzipiell bestritten. Er führt als Gegenbeweis Befunde bei chronischer mazedonischer Malaria an, bei der er „fast in allen Organen in den Capillarendothelien und Reticulumzellen ungeheure Mengen von Malariamelanin ... fand ... daneben beträchtliche Mengen von Hämosiderin und Lipoiden."

Um die Frage der Blockierungsmöglichkeit experimentell nachprüfen zu können, schloß ich bei Tier 2 und 3 nach Abschluß der Injektionsbehandlung mit den kolloidalen Metallen die Speicherung mit Lithioncarmin nach *Kiyono* an. Da bei Tier 3 versehentlich einmal das kolloidale Metallgemisch mit der Carminlösung vereint injiziert wurde, müssen die Befunde dieses Tieres für die kritische Verwertung zur obengenannten Fragestellung ausfallen.

Daß bei Doppelspeicherung dann, wenn die beiden Lösungen *zusammengemischt* injiziert werden, auch eine Doppelfärbung der einzelnen Zelle eintreten würde, kann nicht wundernehmen, und für die Doppelspeicherung mit Lithioncarmin und Trypanblau hat *Kiyono* diese Erscheinung bereits beschrieben. Auch *Lubarschs* Beobachtung der verschiedenartigen Speicherung *einer* Zelle erklärt sich vielleicht durch solche Mischungszufuhr.

Anders aber bei der *aufeinanderfolgenden* Injektion zweier kolloidaler Lösungen (Tier 2). Hier sehen wir nebeneinanderliegend elektroferrolgespeicherte und carmingespeicherte Reticuloendothelien, finden aber so gut wie keine Doppelspeicherung der einzelnen Zelle. Ein Bild aus einem Knochenmarksschnitt stellt in klarer Weise diesen Befund dar (Abb. 2). Ein Teil der Reticuloendothelien ist eben durch die vorausgegangenen Injektionen von Elektroferrol so stark gespeichert worden, daß in ihnen für die nachfolgenden Injektionen keine Möglichkeit weiterer Aufnahme besteht.

Eine ähnliche Versuchsanordnung befolgte *Migai*, über deren Resultat er — nach Abschluß meiner Untersuchungen — auf der Sitzung der Moskauer Pathologischen Gesellschaft vom 13. bis 15. Okt. 1921 berichtete. Leider ist aus dem kurzen Referat die genaue Art seines Vorgehens nicht ersichtlich. Er verwandte Ferrum oxyd. dial. coll. und Carmin. „Die Lösungen wurden gleichzeitig und eine nach der anderen eingespritzt." Er findet nur selten, daß ein und dieselbe Zelle



Eisen und Carmin enthält, meist sieht er das Eisen in großen runden Zellen im Lumen der Sinus abgelagert, während das Carmin in zarteren sternförmigen Zellen an der Wand der Gefäße zu entdecken ist. Einige Riesenzellen mit randständigen Kernen, die zugleich Eisen und Carmin enthalten, glaubt er als die Folge intensiver Reizung ansehen zu müssen.

Auf weitere Nachprüfung der Belastungsmöglichkeit der Reticuloendothelien konnte verzichtet werden, da Beobachtungen mit ganz

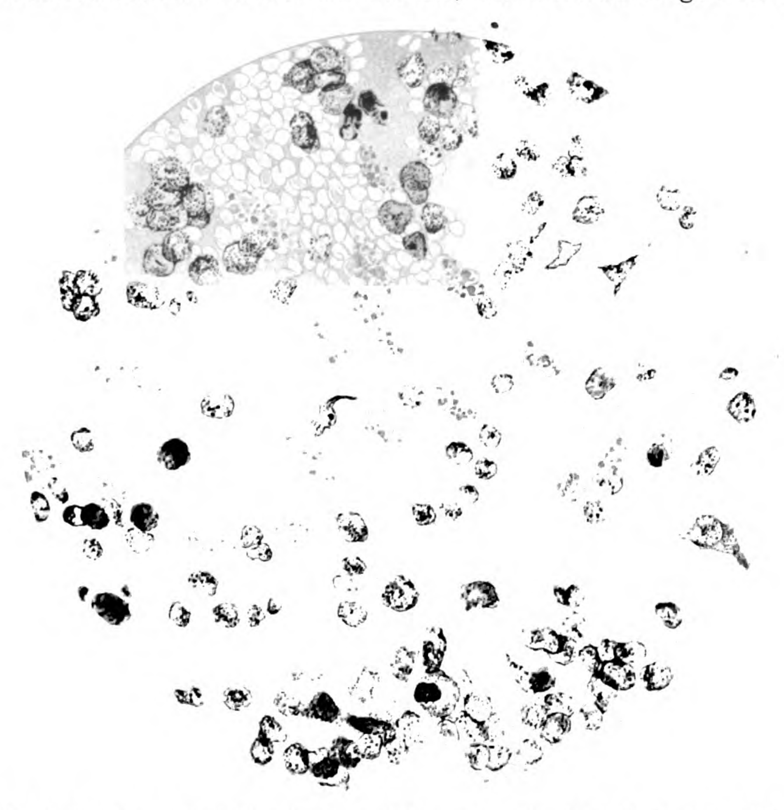


Abb. 2. Knochenmarkschnitt: Oxydasereaktion nach *v. Giercke-Gräff ohne* Gegenfärbung. Leitz-Mikroskop. Objektiv: Olimmersion; Okul r: 1.

gleichem Ergebnis auch von *Strasser* im hiesigen Institut gemacht wurden.

Jedenfalls zeigen die Beobachtungen von *Migai* und *Strasser* sowie meine eigenen, daß entgegen der Ansicht von *Lubarsch* und in Bestätigung der Angaben *Lepehnes* Elemente des RTE-Apparates durch kolloidale Substanzen so stark in Anspruch genommen werden können, daß sie anderen kolloidalen Körpern gegenüber, mit denen sie sich normalerweise beladen würden, vollständig versagen. Das nannte *Lepehne funktionelle Ausschaltung* der Reticuloendothelien, und ich glaube, daß er damit das Richtige getroffen hat.

Eine andere Frage ist die, welche Dosen man anwenden muß, um das *gesamte* Gebiet des RTE-Apparates im oben angedeuteten Sinne funktionell auszuschalten. Die eigene, eben mitgeteilte Beobachtung zeigt, daß man bei bestimmt gewählter Injektion zunächst nur einen Teil dieser Elemente, und zwar in ein und demselben Organ auszuschalten vermag; es ist aber bekannt genug, daß man in immer wiederholten Speicherungen schließlich alle Zellen des RTE-Systems eines Organs mit dem betr. Farbstoff, oder was es sonst sein mag, beladen kann.

Immerhin ergeben die eigenen Beobachtungen in Übereinstimmung mit allen älteren Angaben, daß sich die Zellen des reticulo-endothelialen Systems in ein und demselben Organe nicht gleich avid verhalten. Die einen speichern schneller als die anderen, was natürlich bei Beurteilung der Ergebnisse sehr zu beachten ist. Wovon diese Verschiedenheit der Avidität der Reticuloendothelien im selben Organ abhängt, ist schwer zu sagen; wahrscheinlich spielen verschiedene Funktionszustände eine Rolle. Erst weitere Untersuchungen werden diese Frage vollkommen klären können.

Die mitgeteilten Beobachtungen gaben aber Gelegenheit, noch eine andere Frage zu prüfen, ob nämlich zwischen den Reticuloendothelien der verschiedenen Organe verschiedene Aviditätsgrade bezüglich der Speicherung kolloidaler Substanzen bestehen. Für die vitale Carminspeicherung konnte *Kiyono* wohl gelegentlich Differenzen in der Speicherung innerhalb des reticulo-endothelialen Systems — jedoch ohne irgendeine Konstanz im Befund — feststellen. Doch man muß sich davor hüten, die vitale Farbstoffspeicherung in allzuweitgehende Analogien zu bringen zur Belastung des RTE-Apparates mit Metallen, die in kolloidaler Lösung eingeführt werden. Gerade die neueren Arbeiten auf dem Gebiet der Farbstoffspeicherung, in erster Linie die von *Schulemann* und *v. Möllendorf*, ferner die Arbeiten japanischer Autoren (*Kiyono*, *Asada*, *Hoshijima* und *Yoshinare*) lassen es denkbar erscheinen, daß die eingeführten alkalischen Farbstoffe (wie das meist benutzte Lithioncarmin) durch Plasmaacidosis, vielleicht auch Granulaacidosis, mit welcher der Körper auf die Injektion reagiert, ganz besonders Verhältnisse in den Reticuloendothelien schaffen.

Diese physiologisch-chemischen Gesichtspunkte glaube ich bei der neutralen Natur der eingeführten kolloidalen Metallösung vernachlässigen zu können.

Über die Verteilung eines kolloidalen Metalls im Säugetierkörper finden sich in der Literatur neben kürzeren Mitteilungen von *Cohn*, *Broetz*, *Schilling* und *Lepehne* eingehendere Untersuchungen von *Tschaschin*, *Kiyono* und *Voigt*, die sämtlich kolloidales Silber zu ihren



Experimenten benutzten. Die Befunde aller dieser Autoren — auch *Voigts* quantitative Analysen des Silbergehalts der einzelnen Organe — kennzeichnen das RTE-System als Hauptstätte der Silberspeicherung. Daneben gewinnt auch die Lunge für die Silberverteilung an Bedeutung. Ja, ein anderer Untersucher, *Ito*, findet angeblich in der Lunge das Silber am reichlichsten abgelagert. Speicherungsunterschiede innerhalb des RTE-Organsystems (unter Einschluß der Lunge) werden von *Voigt* vom Standpunkt einer Änderung der Silberverteilung nach *abgeschlossener* Injektionsbehandlung untersucht. Seine diesbezüglichen Untersuchungen haben daher für die hier interessierende Frage nur untergeordnete Bedeutung. *Voigt* experimentiert vorwiegend mit Kollargol-Heyden. Versuche, die prüfen sollen, ob ein anderes kolloidales Silber mit kleinerer Teilchengröße andere Bilder als das Kollargol liefere, stellen keine besonderen Differenzen fest.

Ohne daß von vornherein die *Art der Metallspeicherung* in den Kreis der Betrachtung gezogen werden sollte, fiel bei Durchsicht der Präparate der drei mit kolloidalen Metallösungen gespeicherten Tiere ein deutlicher Unterschied in der Speicherungsintensität der einzelnen Organe auf, wie ihn die nachfolgende Tabelle veranschaulichen soll.

Tabelle IV.

	Elektrokollargol	Elektroferrol	Koll. Eisen-Arsengemisch
Milz	+ +	+ +	+ +
Knochenmark	+ +	+ +	+ +
Leber	+	+ +	+
Lunge	+ +	+	+
L-Drüsen	(+)	+ +	+

(+) = spärlich; + = mittelstark; + + = sehr stark.

Wir sehen, daß Milz und Knochenmark eine annähernd gleichmäßig starke Speicherung aufweisen. Unterschiede lassen Leber, Lymphdrüse und Lunge erkennen, jedoch wird die genauere Betrachtung der Lunge (und bis zu einem gewissen Grade auch der Leber) bald zeigen, daß wir es hier ganz vorzugsweise mit einer „Pseudo-Speicherung" zu tun haben, wenn man unter Speicherung die granuläre Aufnahme der Silberpartikelchen in Reticuloendothelien und verwandten Zellen versteht. Der besonders hervorstechende Befund beim Elektrokollargoltier bedarf eben einer weiteren Ausführung dahin, daß in der *Leber* bei mäßiger Speicherung (im strengen Sinne des Wortes) viel klumpig ausgefallenes Silber, ziemlich regellos im interlobulären und periportalen Gewebe verteilt, sichtbar ist. Zellkonturen um diese Silbermassen herum sind meist nicht mehr zu erkennen. Auch der mikroskopisch feststellbare Silberreichtum der *Lunge* ist zum allergrößten Teil auf das Vorhandensein ähnlicher Silbermassen wie in der

Leber zurückzuführen. Diese Silbermassen liegen sowohl in den Lungencapillaren wie auch zum kleinen Teil im perivasculären und interalveolären Gewebe. Ihre ungleichmäßige Verteilung fällt auf.

Es war das Nächstliegende, den Grund für das besondere Verhalten dieses Falles in der Beschaffenheit der kolloidalen Lösung zu suchen wann auch daneben eine chemisch bedingte, elektive Speicherungs- oder phagocytierende Fähigkeit oder -Abwehr für das eine oder andere Metall in Frage kommen konnte.

Die Nachuntersuchung der für die Injektion übersandten Lösungen zeigte nun in der Tat in einzelnen Ampullen des Elektrokollargols einen ganz geringen Niederschlag. An den übrigen Lösungen war nichts Auffälliges festzustellen. Es hatte also eine partielle Ausflockung von Silberteilchen in vitro stattgefunden; die disperse Phase hatte sich vergröbert. Die Vermutung, daß der Dispersitätsgrad eine gewisse Rolle bei der Verteilung des Metalls im RTE-Apparat spiele, war nicht von der Hand zu weisen, zumal überall der prozentuale Gehalt der Lösungen an Metallen annähernd derselbe war und gleiche Lösungsmengen injiziert wurden.

Durch eine neue Untersuchungsreihe wurde versucht, darüber Klarheit zu gewinnen.

Drei gleichalterige, ausgewachsene Kaninchen wurden mit Lösungen verschiedener Teilchengröße behandelt.

Tier 6 erhielt an aufeinanderfolgenden Tagen 2, 4, 6, 8, 10, 12 ccm frisches Elektrokollargol-Heyden einfach, intravenös injiziert. Frisches Elektrokollargol enthält bekanntlich die Silberteilchen in allerfeinster Dispersion. Die geringe Silberkonzentration (0,06%) wurde deshalb gewählt, weil die Teilchenvergröberung oder -Ausflockung um so eher vermieden wird, je mehr Schutzkolloid dem Silberteilchen zur Verfügung steht (*Voigt*).

Tier 7 wurde in derselben Weise wie Tier 6 mit 0,06 proz. Kollargol-Heyden behandelt. Die Teilchengröße des Kollargols soll etwas gröber als die des Elektrokollargols sein.

Tier 8 erhielt in derselben Zeit und Reihenfolge wie die beiden anderen Tiere eine stark verdünnte Lösung von feinster chinesischer Tusche intravenös injiziert. Chinesische Tusche ist eine grobe kolloidale Suspension von Rußpartikelchen.

Die Tiere wurden sämtlich 3 Stunden nach der letzten Injektion durch Nackenschlag getötet und sofort seziert.

Ich gebe ganz kurz die anatomischen Untersuchungsbefunde wieder.

Tier 6. Makroskopisch keine auffällige Organverfärbung. Knochenmark dunkelrot.

Mikroskopisch: Die Reticuloendothelien von Knochenmark, Milz, Leber und Lymphdrüsen sind gleichmäßig in Form feinster gelber Körnchen gespeichert.



Auffällig ist, daß die Elektrokollargolablagerungen in dem Retikulum der Lymphknoten tiefer gefärbt, fast braun aussehen.

Die Lunge zeigt mäßige Speicherung.

Da es sich bei der hier zur Erörterung stehenden Frage lediglich um quantitative Unterschiede handelt, war eine genaue Feststellung der absoluten Menge in den Endothelien — wie sie das Dunkelfeldmikroskop vermittelt — nicht nötig.

Tier 7. Große Milz, hochgradige Braunschwarzfärbung von Leber, Knochenmark, Milz, Lunge und vom gesamten Lymphdrüsenapparat. Mikroskopisch: In den Reticuloendothelien der Lymphdrüsen sehr starke Kollargolspeicherung, ebenso sind Milz, Knochenmark gleichmäßig stark gespeichert. Die Speicherung der Leber tritt dahinter deutlich zurück. Ein besonderes Bild zeigt die Lunge. Ihre „Speicherung" erweist sich als Pseudospeicherung im Sinne *Kiyonos*, insofern die vorliegenden Silbermassen hauptsächlich in eingeschwemmten Zellen zu liegen scheinen und im Gegensatz zur feinkörnigen Speicherung ein klumpiges Aussehen darbieten. Nur ganz vereinzelt trifft man längliche Zellen mit feinstkörniger, gelblich-bräunlicher Speicherung, die vielleicht als gespeicherte Endothelien angesehen werden dürfen. Jedenfalls ist die wirkliche Speicherung der Capillarendothelien in der Lunge eine sehr geringe.

Tier 8. Große Milz, Blauschwarzfärbung von Lunge, Knochenmark und Milz. Die Leber hat eine rotschwarze Farbe. Lymphdrüsen auf der Schnittfläche von normaler heller Farbe, nicht vergrößert. *Mikroskopisch*: In Milz und Knochenmark stärkste Phagocytose von Tuschepartikelchen durch die Reticuloendothelien. Dahinter bleibt die Leber auffallend zurück. In den Reticuloendothelien der Lymphdrüsen so gut wie keine Tuscheablagerung; die Follikel sind gleichfalls frei davon. Ein absonderliches Bild bietet die Lunge: Von vornherein fällt bei grober Betrachtung auf, daß der Rußreichtum im Lungenschnitt abschnittsweise wechselt. In stark rußhaltigen Partien zeigt die feinere Untersuchung zahlreiche Tuscheembolien in den Capillaren, auch die Gefäßwände sind von Rußpartikelchen zum Teil durchsetzt. Eine Rußablagerung mäßigen Grades findet sich weiterhin, soweit das Bild Feinheiten der Gewebsstruktur unterscheiden läßt, im perivasculären und peribronchialen Gewebe. Die Capillarendothelien haben scheinbar gar nicht, die bodenständigen Histiocyten im Gewebe nur in sehr mäßigem Grade gespeichert.

Jedenfalls handelt es sich auch hier ganz vorzüglich um eine Abfilterung der mit dem venösen Blut eingeschwemmten rußbeladenen Elemente.

Ist es nun angängig, alle diese mitgeteilten „Speicherungsbefunde" von einem einheitlichen Gesichtspunkt zu beurteilen? Eines machen die Beobachtungen wahrscheinlich: den Einfluß *der dispersen Phase dieser kolloidalen Lösungen* auf die Verschiedenheit der — vorsichtig ausgedrückt — Ablagerung in den Organgebieten des RTE-Apparates.

Die Befunde nach Injektionen feinst disperser Lösung halten einer weitgehenden Identifizierung mit denen bei der vitalen Carminspeicherung stand, indem nämlich die Reticuloendothelien der Milz, des Knochenmarks und auch der Lymphdrüsen ziemlich gleichmäßig gespeichert sind.

Das Bild scheint sich zu ändern, wenn die disperse Phase gröber wird, wenn die Gefahr der Ausflockung nähergerückt ist. Dann tritt die Speicherung in der Leber weniger stark, die Pseudospeicherung der Lungen um so stärker hervor

Und schließlich scheint nach der Injektion so grob disperser Lösungen, wie die chinesische Tusche eine darstellt, diese Verschiebung in die Lunge sich noch weiter zu steigern. Nur die Lymphdrüsen gehen hier leer aus. Diese letzte Erscheinung hat bereits *Kiyono* bei Untersuchungen über die experimentelle hämatogene Anthrakose beobachtet. Er begründet sie damit, daß im Gegensatz zu Milz und Knochenmark die Gefäßendothelien der Lymphknoten eine direkte Berührung von den als Fremdkörper kreisenden Tuschepartikelchen mit dem RTE-System ausschließen. Und auch in der Lunge sah *Kiyono* ähnliche Bilder, ohne jedoch in diesem speziellen Fall (hämatogene Anthrakose) eine Erklärung dafür abzugeben. Allerdings hat er in einer späteren Arbeit besonders auffällige Farbstoff- und Kollargolansammlungen in der Lunge nach vitaler Speicherung so ausgelegt, daß sie aus starkgespeicherten Zellen zusammengesetzt sein könnten, die aus anderen Organen des RTE-Apparates, und zwar vor allem aus Knochenmark und Leber, in die Lungen verschleppt worden sind.

Ähnliche Beobachtungen über die Pseudospeicherung der Lunge im Sinne *Kiyonos* machte auch *Westhues* im hiesigen Institut bei der Verwendung von Tusche zur Prüfung der phagocytären Tätigkeit der Alveolarepithelien. Auch er sieht nur ganz geringe Speicherung der Lungenhistiocyten mit Rußpartikelchen und erklärt den hohen Rußgehalt mit Einschleppung vollgeladener Zellen in den Lungenkreislauf. Nach seinen Beobachtungen gehen die Zellen dann zugrunde, der Ruß wird wieder frei, durchwandert die Gefäßwand und wird im perivasculären Gewebe von den Histiocyten phagocytiert. Eine solche Genese der Lungenpseudospeicherung macht es auch möglich, die beschriebenen Speicherungsdifferenzen in der Leber zu erklären. Es liegt auf der Hand, daß die Leber, als das Organ, welches im Kreislauf des Blutes der Lunge am nächsten liegt, ihre prall geladenen Reticuloendothelien an erster Stelle dorthin abgeben kann. Unterstützend mag dafür der in der Vena cava inferior zeitweise herrschende Unterdruck in Betracht kommen. (Auf den Reichtum gerade des Lebervenenblutes an kollargolbeladenen Histiocyten macht schon *Kiyono* aufmerksam.) Für die anderen Organe des RTE-Systems hat dieses Moment eine etwas geringere Bedeutung, da ihre Beziehungen zum Lungenkreislauf keine so engen sind wie die der Leber[1]).

---

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Die gleiche Beobachtung solcher auffälligen „Speicherungs"differenzen zwischen Leber und Lunge finde ich in einer Arbeit von *E. A. Schmidt* (Einfluß der Röntgenstrahlen auf die vitale Färbbarkeit der Gewebe; Strahlentherapie **12**; 1921) erwähnt. *E. A. Schmidt* spricht direkt von einer „einwandfrei beobachteten Korrelation zwischen Lungen- und Leberfärbung", die unabhängig von jedem Röntgeneinfluß ist. Eine Erklärung für diese Erscheinung gibt er nicht.

Daß schließlich die Blutströmungsverhältnisse für die Art der Weiterbewegung feiner oder grober Partikelchen und damit für die Intensität der Speicherung in den einzelnen Organen, andererseits auch für die Häufigkeit der Verschleppung vollgeladener Reticuloendothelien nicht gleichgültig sein können, leuchtet ein.

Aus diesen, freilich nur spärlichen Untersuchungen, die leider nicht an einem größeren Tiermaterial fortgeführt werden konnten, geht das eine hervor, daß — was schon *Kiyono* aussprach — es für die Speicherung der verschiedenen Bezirke des RTE-Apparates und damit auch für die funktionelle Ausschaltung nicht gleichgültig ist, welche Art von kolloidaler Substanz man wählt. Neben der Verschiedenheit des chemischen Aufbaues — ob sauer oder alkalisch — kommt es dabei, wie meine Beobachtungen zu lehren scheinen, auch auf den Dispersitätsgrad der Lösungen an. Je feiner die Dispersion ist, um so leichter wird der Übertritt der kolloidal gelösten Substanzen in die Gewebslymphe und die Lymphe überhaupt sein. Damit ist nun auch eine Speicherung der Reticuloendothelien des lymphatischen Apparates gewährleistet. Andererseits wird die Strömungsgeschwindigkeit der Partikelchen einer fein dispersen Phase eine andere sein als die einer grob dispersen Phase. Auch daraus mag sich die verschiedene „Avidität", z. B. der Lungencapillarendothelien für Elektrokollargol und für Tusche erklären. Und endlich wird die besondere Verlangsamung der Strombahn in Milz und Knochenmark die bevorzugte Stellung dieser Organe in der phagocytierenden und speichernden Tätigkeit des RTE-Systems bis zu einem gewissen Grade verständlich machen können. Jedenfalls wirken die verschiedensten Faktoren zusammen, um den einzelnen Bezirken des reticuloendothelialen Apparates eine gewisse Selbständigkeit zu geben. Ob die Pseudospeicherung der Lungen, deren Intensität anscheinend mit gröberer Teilchengröße zunimmt, auf dem Umweg über die Gewebshistiocyten (s. o.) einer wahren Speicherung mit all ihren praktischen Folgen nahekommen kann, wage ich nicht zu entscheiden. — Sicher wird es noch vielfacher Untersuchungen bedürfen, um die physikalischen und chemischen Bedingungen für die Verteilung kolloider Substanzen im RTE-Apparat festzustellen.

Versuche, die bei Tier 2 und 3 eingeführte kolloidale Eisenlösung bzw. Eisenarsenlösung mit Hilfe der Berlinerblaureaktion deutlicher darzustellen, scheiterten an dem unterschiedlichen Verhalten der gespeicherten Eisenteilchen gegenüber der **Eisenreaktion,** auch wenn sie in den mannigfaltigsten Modifikationen (s. o.) angewandt wurde.

Daraus ergab sich von selbst die Frage, ob etwa der kolloidale Zustand selbst etwas mit der Reaktionsfähigkeit des in den Zellen deponierten Eisens zu tun haben könnte.



Über diese verschiedene Reaktionsfähigkeit des endogen im Körper aus dem Hämoglobin entstehenden Eisens hat sich bereits *M. B. Schmidt* eingehend geäußert.

Im Gegensatz zu *Neumann*, welcher auf Grund der histochemischen Eisenreaktion eine strenge Trennung zwischen dem eisenhaltigen Abkömmling des Hämoglobins — dem Hämosiderin — und dem eisenfreien — dem Hämatoidin *Virchows* — vornahm, gelangte *M. B. Schmidt* zu der Auffassung, daß „das Stadium der Eisenreaktion . . . nur eine Stufe in der fortwährend weiterschreitenden Entwicklung des scheinbar unveränderlichen körnigen Pigmentes sei". Mit zunehmendem Altern des Pigmentes verschwinde die Eisenreaktion.

Diese Schlußfolgerungen begründete *M. B. Schmidt* mit Beobachtungen an Stauungslungen, an traumatischen Blutextravasaten, an Milz, Knochenmark und Leber, die unter dem Zeichen erhöhten intravitalen Blutzerfalls standen. Er findet hier unter den Körnchen des Blutzerfallspigmentes alle Übergänge von stark positiver Eisenreaktion bis zum völligen Fehlen derselben.

Experimentelle Nachprüfungen dieser Frage an Fröschen, in deren Lymphsack er mit Froschblut getränkte Hollundermarkplättchen brachte, an Kaninchen, in deren Trachea er defibriniertes Hammelblut injizierte, zeigten ihm in zeitlich getrennten Untersuchungen, daß die im Anfang hellgelben Blutpigmentkörner erst nach einigen Tagen — für jede Tierart verschieden — positive Eisenreaktion aufwiesen. Je älter das Pigment wurde, um so spärlicher waren wieder die auf Eisen reagierenden Pigmentkörnchen, bis schließlich die histochemische Nachweisbarkeit des Eisens in den Pigmentherden ganz erlischt. Eine wertvolle Stütze erfuhr *M. B. Schmidts* Ansicht durch Untersuchungen von *Leupold* an sterilem Menschenblut, welches er der Autolyse überließ. Bei zeitweiligem Zusatz von Nierenstückchen sah *Leupold* dann braune Pigmentkörner auftreten, die, obwohl sie alle Eigentümlichkeiten des Hämosiderins aufwiesen, nur zum Teil eine positive Eisenreaktion gaben.

Der Auffassung *M. B. Schmidts* trat nun *Hueck* entgegen.

Eingehende Untersuchungen des morphologischen, tinktoriellen und besonders des histochemischen Verhaltens der Blutpigmente erlaubten es ihm, drei Pigmentarten scharf zu unterscheiden, von denen nur eine, das Hämosiderin, positive Eisenreaktion, aber ständig, aufweise. *M. B. Schmidts* Befund des eisenreaktionslosen Zustandes in den ersten Tagen nach dem Zerfall des Blutkörperchens erklärt er damit, daß die Auflösung oder Umwandlung des Hämoglobins in die verschieden von ihm streng getrennten Pigmente noch nicht erfolgt sei, und in *Schmidts* Übergängen von Fe-negativen zu Fe-positiven Pigmenten, sah *Hueck* „zwei histochemisch differente Substanzen, die an das gleiche



morphologische Substrat geheftet sind". Dabei ließ *Hueck* die Frage offen, ob bei dem hämosiderotischen Pigment die Fe-positive Substanz von außen in Lösung eingedrungen und durch die Granula absorbiert sein könnte. Gegenüber *Leupolds* Versuchen bestritt *Hueck* das Vorkommen dieses hämosiderinähnlichen, aber Fe-negativen Pigmentes im Organismus unter gewöhnlichen Verhältnissen. Er habe unter den nach Blutung und Blutzerfall im menschlichen Körper auftretenden Pigmenten nie ein Pigment gesehen, das in seinen Eigenschaften dem Fe-negativen Hämosiderin *Leupolds* ähnlich sei. Im besonderen führte er die Löslichkeit des Fe-negativen Hämosiderins *Leupolds* in H_2SO_4 an, die er beim Körperhämosiderin nie beobachtet hat. Wenn aber *Hueck* schreibt, daß er bei experimentellen Injektionen von kolloidalem Eisenoxydhydrat „in der ersten Zeit nach der Injektion immer grobschollige Pigmentmassen fand, die keine Eisenreaktion oder eine solche nur an den Randteilchen gaben", das „erst bei feiner Verteilung des Pigments dies der Reaktion zugänglich wurde", dann sollte dieser Befund doch zu denken geben. *Hueck* sagt ja an anderer Stelle selbst, daß „der kolloidale Zustand und insbesondere die Anwesenheit organischer Substanzen, z. B. der Eiweißkörper, das Eintreten der Eisenreaktion verhindern kann". Selbst wenn *M. B. Schmidt* bei dem beschriebenen Wechsel der Eisenreaktion im Fe-negativen Stadium an *organisch feste* Bindung des Eisens im Eiweißmolekül gedacht hat, so genügt schon der Hinweis, daß es unmöglich ist, von der Reaktionsbereitschaft des Eisens auf die Form seiner Bindung zu schließen (*Abderhalden*), um auch physikalisch-chemische Gesichtspunkte für die von *M. B. Schmidt* beobachtete Erscheinung zu berücksichtigen.

Die Reaktionsfähigkeit einer Lösung hängt eben genau so von der Eigentümlichkeit des Innenzustandes wie von den bekannten exogenen Einflüssen ab. Warum sollten wir dann nicht auch zur Beurteilung einer positiven oder negativen Eisenreaktion an Pigmenten ein Ineinandergreifen dieser beiden Faktoren heranziehen?

Ist das Eisen ionisiert, dann tritt die Eisenreaktion eben momentan ein, „bei molekular-dispers gelösten Substanzen gehen die Reaktionen schon erheblich langsamer vor sich; am trägsten, oft überhaupt kaum merklich, reagieren schließlich die kolloid gelösten Stoffe, die namentlich bei grober, suspensoider Dispersität oft schon eine starke Anlehnung an das chemisch-indifferente Verhalten von festen Stoffen erkennen lassen" (*Schade*).

Diese Tatsachen legen es nahe, auch beim Ausfall der Eisenreaktion die kolloidale Struktur der Eisenlösung in Rechnung zu ziehen. Die Vergleichsmöglichkeit von Eisen, das in kolloidaler Lösung in das Gewebe injiziert wird, mit „eisenhaltigem" Blutpigment, erscheint uns nicht so undenkbar wie *Hueck*.

Die Annahme, daß der differente Dispersitätsgrad des kolloidal gelösten Eisens von Einfluß auf den Eintritt der Ionisationen und damit der positiven Eisenreaktion sein könnte, veranlaßte folgende, nur orientierende Versuche:

Tier 9. Einem Kaninchen wird ins subcutane Gewebe von Rücken und Bauch an fünf von einander getrennten Stellen je 1 ccm frisch aus der Ohrvene entnommenen Blutes,

an fünf weiteren Stellen je 1 ccm Elektroferrol (0,5%),

an fünf weiteren Stellen je 1 ccm Liqu. ferr. alb. (0,5%) (der Dispersitätsgrad ist hier gröber als bei Elektroferrol [*Heinz*]),

an fünf weiteren Stellen je 1 ccm Solut. ferr. oxyd. sacch. (0,5%) injiziert.

Nach 30 Stunden, 3 Tagen, 7 Tagen, 12 Tagen, 16 Tagen, wird je eine der Injektionsstellen aus den vier verschiedenen Injektionsgebieten excidiert und an den Gewebsschnitten die Eisenreaktion angestellt.

Das *Blut*pigment zeigt, soweit die excidierten Gewebsstücke die sehr schwer erkennbaren Blutinjektionsstellen getroffen haben, einen allmählichen Übergang des Pigmentes vom Fe-negativen zum Fe-positiven Stadium usw., wie es *M. B. Schmidt* auch für das Kaninchenblut bereits bschrieben hat.

Die eingeführten *kolloidalen Metallösungen* (Elektroferrol und Liqu. ferr. alb.) bedingen — und zwar mit zunehmender Verfeinerung des Dispersitätsgrades um so eher und stärker — zunächst eine Imprägnation der kollagenen Fasern, während erst allmählich eine Aufnahme der injizierten Metallösung innerhalb der Fibrocyten und Histiocyten in sichtbar körniger Form erfolgt. In beiden Fällen ist — gleichgültig, welche koll. Metallösung angewandt wird — die Färbung des Gewebes zunächst nur durch die Eigenfarbe der Metallösung bedingt; die Eisenreaktion fällt negativ aus. Erst allmählich tritt in den zelligen Elementen eine zunehmende Eisenreaktion auf, während die kollagenen Fasern noch keine Reaktion zeigen, bis endlich auch diese in zunehmender Stärke eine diffuse Blaufärbung aufweisen. Man kann daraus schließen, daß die eingeführten kolloidalen Metallösungen erst innerhalb der Gewebe eine Umwandlung erleiden müssen, vielleicht einen Abbau der Schutzkolloide, ehe sie der Reaktion zugänglich werden. (Die von *Macallum* und *Brown* angenommene zeitweilige „Maskierung" des Eisens kommt einer solchen Auffassung nahe!) Ob die Blaufärbung der kollagenen Fasern auf eine direkte Umsetzung der Eisenlösung in den Fasern selbst zurückzuführen ist, oder ob erst die Zelltätigkeit das reaktionsfähige Eisen liefert, welches dann von neuem gelöst, an das umgebende Gewebe abgegeben wird, ist schwer zu entscheiden.

Etwas anders verlaufen die Versuche mit der einfachen, *ungeschützten* Metalllösung (Sol. ferr. oxyd. sacch.). Hier ist die Eisenreaktion von Anfang an angedeutet, wenn auch nicht so stark, wie man vermuten sollte. Die in den Zellen auftretenden körnigen Niederschläge reagieren allerdings recht bald sehr deutlich. Auffallend ist, daß mit der Dauer des Versuches in den Zellen mehr und mehr gelbe Körnchen auftreten, welche die Reaktion nicht mehr geben, wie wenn hier eine besondere kolloidale Bindung die Reaktion wieder unmöglich mache. Daneben bleibt aber an der Mehrzahl der Körnchen bis zum Schluß der Versuchsreihe die positive Eisenreaktion doch bestehen.

Jedenfalls sprechen alle diese vergleichenden Untersuchungen — auf das Blutpigment übertragen — mit großer Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Annahme M. B. Schmidts, daß bestimmte Alterungs-



prozesse, die wohl mit Verschiebungen in der kolloidalen Struktur zusammenhängen mögen, die Reaktionsfähigkeit des deponierten Eisens bald nach der positiven, bald nach der negativen Seite verändern können.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, Naturf.-Vers. 1911. — *Aschoff*, Naturf.-Ges. Freiburg, Sitz. 3. XII. 1913. Ber. **20**. — *Aschoff*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, 16. Tag., Marburg. — *Aschoff* und *Kiyono*, Fol. haematol, Orig. **15**. 1913. — *Abderhalden*, Lehrbuch d. phys. Chem. Berlin 1914. — *Altschäffl*, Inaug.-Diss. Erlangen 1919. — *Arndt*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48. — *Asada*, Verh. d. jap. pathol. Ges. 1919. — *Bier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6. — *Böhm* und *Schmiedeberg*, zit. nach *Poulsson*, Lehrb. d. Pharmak. Leipzig 1915. — *Bondy*, Inaug.-Diss. Erlangen 1920. — *Böttner*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — *Böttner*, Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1921. — *Blumenthal*, Sitzungsber. d. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Berlin, 4. VII. 1921. — *Brieger* und *Breitbarth*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, H. 1—2. — *Broetz*, Die Kupferschen Sternzellen. Inaug.-Diss. Wiesbaden 1909. — *Brown*, zit. nach *Hueck* in Krehl-Marchands Handbuch d. allg. Pathol. Bd. III. 1921. — *Credé*, Arch. f. klin. Chirurg. **55**, H. 4. — *Credé*, Wien. klin. therap. Wochenschr. 1898, Nr. 14. — *Cohn*, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **36**. 1904. — *Decker*, Inaug.-Diss. Bonn 1910. — *Dozzi*, Gazz. d. osp. e. d. clin. **41**, Nr. 16. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. **12**, 567. — *Downay* und *Weidenreich*, Arch. f. mikroskop. Anat. **80**. 1912. — *Dietrich*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 45. — *Fischer*, Myeloische Metaplasie. Springer. Berlin 1909. — *Frisch* und *Starlinger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, H. 1—4. — *Goldscheider* und *Jacob*, Zeitschr. f. klin. Med. **25**. — *Gräff*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 4. — *Gräff*, Naturf.-Vers. 1920. — *Grau* und *O'Connor*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. **64**. 1911. — *Goldmann*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **64**, H. 1. 1909. — *Goldmann*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges., 14. Tag., Erlangen 1910. — *Goldmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36. — *Heinz*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildg. August 1919. — *Heinz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52. — *Hess* und *Saxl*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**, 89. — *Herzfeld* und *Klinger*, Biochem. Zeitschr. 75. 1916; **83**. 1917. — *Helly*, Naturf.-Vers. 1908. — *Homma*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**. 1921. — *Herzog*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges., Jena 1921. — *Hoshijima* und *Yoshinare*, Kioto Jgaku Zassi 1921. **18**. — *Hueck*, Handbuch der allg. Pathol. von Krehl u. Marchand, Die pathol. Pigmentierung. Leipzig 1921. — *Hueck*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **54**. 1912. — *Jto*, Kioto Jgaku Zassi **18**, 47. — *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. Fischer. Jena 1914. — *Kiyono*, Fol. haematol., Orig., **18**. 1914. — *Kusama*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **55**. 1913. — *Kayser-Petersen* und *Stoffel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 32. — *Külz*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **89**. 1921. — *Landau*, Naturf.-Ges. Freiburg, Sitzg. 17. XII. 1913. Ber. **20**. — *Lepehne*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **64**. — *Lubarsch*, Verh. d. dtsch. pathol. Ges., Jena 1921. — *Lubarsch*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — *Leupold*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **49**. 1914. — *Maximow*, Fol. haematol., Orig., **8**, 133. — *McMaster* und *Haessler*, The journ. of exp. Medicine **34**, Nr. 6. 1921. — *Macallum*, zit. nach *Hueck* in Krehl-Marchands Handbuch Bd. III. 1921. — *Meyer* und *Gottlieb*, Exp. Pharmakologie. 1910. — *Meyer, E.*, Ergebn. d. Physiol. 5. Jg. 1906. — *Migai*, Sitzg. d. Moskauer pathol. Ges., 13.—15. X. 1921. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 47. — *Möllendorf, v.*, Vitale Färbungen an tierischen Zellen. 1920. — *Murphy* und *Sturm*, Stud. f. Rockef. Inst. **33**. 1920. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin



und Leipzig 1919. — *Naegeli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 31. — *Naegeli*, Pathol. Ges. 1914. — *Naegeli*, Fol. haematol., Orig. **16**. — *Nakahara*, Stud. f. Rockef. Inst. **33**. 1920. — *Nee, M.*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **18**. 1914. — *Noorden, v.*, Med. Klinik 1910, Nr. 1. — *Neumann*, Blut und Pigmente. Fischer. Jena 1917. — *Ogata*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. patol. Anat. **53**. 1912. — *Opitz*, Strahlentherapie **10**. — *Oehlhafen*, Fol. haematol., Orig., **18**. 1914. — *Pentimalli*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 29. — *Pentimalli*, Hämatologica. Arch. ital. di emat. e sierol. **2**, III, 8. — *Plotho, v.*, Biochem. Zeitschr. **110**, H. 1—4, S. 1; 33. — *Suzuki*, Morphologie der Nierensekretion. Fischer. Jena 1912. — *Schade*, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Leipzig 1907. — *Schade*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **1**. 1905. — *Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden und Leipzig 1921. — *Sooper*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **16**. — *Schulemann*, Arch. d. Pharmacie **250**, H. 4. 1912. — *Schulemann*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **11**. 1912. — *Schmidt, M. B.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**. 1889; **163**. 1901. — *Strasser*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **70**. 1922. — *Seeliger* und *Gorke*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, H. 5—6. 1922. — *Schilling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**. 1909. — *Straub*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 9. — *Türk*, Vorles. über klin. Hämatologie. Wien 1912. — *Taylor*, Stud. f. Rockef. Inst. **33**. 1920. — *Thomas, Taylor, Witherbee*, Stud. f. Rockef. Inst. **33**. 1920. — *Tschaschin*, Fol. haematol., Orig., **17**. 1913. — *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1**. 1847. — *Voigt*, Biochem. Zeitschr. **62**, H. 3—4; **63**, H. 4—6; **68**; **73**, H. 3—4; **96**, H. 4—6. — *Voigt*, Kolloidchem.-Zeitschr. **67**. 1920. — *Voigt*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **44**, H. 2. — *Veit*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **68**, H. 3. — *Weidenreich*, Arch. f. mikroskop. Anat. **73**. 1909. — *Weichardt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — *Weber*, Med. Klinik 1921, Nr. 9. — *Witherbee, Murphy, Taylor*, Stud. f. Rockef. Inst. **33**. 1920. — *Westhues*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **70**. 1922. — *Ziegler*, Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1910.

Zur Physiologie und Morphologie der Capillaren am Nagelwall bei gesunden Personen.

Von

Walter Dieter und **Chou Sung-Sheng.**

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin.)

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 9. März 1922.*)

In einer kurzen Mitteilung gab *Lombard*[1]) 1911 eine Methode bekannt, die er im Physiologischen Institut in Würzburg ausgearbeitet hatte; es war ihm gelungen, bei 24facher Vergrößerung ein sehr klares Bild der oberflächlichen Gefäße des Coriums zu gewinnen, nachdem er einen Tropfen Glycerin oder Öl auf die Haut gebracht, diese mit einem kleinen Glasplättchen bedeckt und für genügend starke Beleuchtung gesorgt hatte. Schon in dieser ersten Mitteilung unterschied *Lombard* venöse und arterielle Capillarschenkel; 1912 machte er in einer ausführlichen Arbeit[2]) genauere Mitteilungen über die erhobenen Befunde.

Obgleich die angegebene Methode außerordentlich einfach war, fand sie zunächst verhältnismäßig wenig Beachtung auch bei Physiologen, denen hierdurch die Möglichkeit gegeben war, auf ganz einfache Weise die Art und die Erscheinungen des Blutkreislaufes beim Menschen zu sehen und Beobachtungen über die Ergebnisse mechanischer, thermischer, chemischer und elektrischer Einwirkungen am peripheren Gefäßapparat direkt anzustellen.

E. Weiss[3]) arbeitete die Technik so weit aus, daß sie als klinische Untersuchungsmethode Bedeutung gewinnen mußte. Im Prinzip sowohl wie auch in manchen Einzelheiten ist sie noch so, wie sie schon von Lombard angegeben war. Obwohl in den letzten 5 Jahren vielfache und eingehende Beobachtungen an Gesunden und Kranken angestellt wurden, läßt sich doch heute noch nicht sagen, welche Bedeutung die Befunde für die Diagnostik tatsächlich behalten werden.

Wenn kürzlich *Rosenberger*[4]) angab, daß verschiedene Autoren vergeblich versucht haben, Ordnung in die Morphologie der Hautcapillaren zu bringen, so ist dies in keiner Weise verwunderlich, wenn man die viel zu geringe Zahl von Beobachtungen bedenkt, die die Betreffenden angestellt haben.



Versuchsplan: Da diese Erfahrung durchaus nicht vereinzelt dasteht, erscheint es uns der Mühe wert zu sein, kurz über eine größere Zahl von Beobachtungen bei gesunden Versuchspersonen zu berichten, weil bisher noch keine Übereinstimmung darin erzielt werden konnte, welche Erscheinungen bei völlig Gesunden vorkommen können und welche unbedingt als pathologisch aufzufassen sind.

Für viele Beobachtungen an völlig gesunden Personen ist die Stelle am Nagelwall am geeignetsten; wir berichten deshalb in folgendem zunächst nur über unsere Befunde an dieser Körperstelle, obwohl wir auch an anderen Gegenden der Haut systematische Beobachtungen angestellt haben.

Methodik: Als Lichtquelle benutzten wir die Liliputbogenlampe von *Leitz* und stellten einen Wasserkasten zwischen sie und den zu untersuchenden Finger; im übrigen bedienten wir uns der schon von *Lombard* verwendeten und oben angeführten Methodik (Vergrößerungen 42—120fach; *Zeiss* Obj. AA, Ok. 2, 3 u. 5; *Leitz* Obj. 2 u. 3, Ok. II u. III).

Bei der Auswahl der Personen sind wir ganz streng so vorgegangen, daß wir als „vollkommen gesunde" nur solche anerkannten, die sich subjektiv völlig gesund fühlten und bei denen die sorgfältige Erhebung des körperlichen Befundes keinerlei Anhaltspunkte für irgend eine organische oder funktionelle Erkrankung bot. Auf Erhebung einer genauen Anamnese wurde noch besonderer Wert bei solchen Personen gelegt, bei denen die Capillaruntersuchung irgend welche Besonderheiten ergeben hatte. Nur ausnahmsweise untersuchten wir auch gesunde ältere Personen, sofern arteriosklerotische Veränderungen sich mit einiger Sicherheit ausschließen ließen, beschränkten uns aber sonst auf das Alter zwischen 20 und 30 Jahren (Studenten). Wir verfügen über ein Material von über 500 Beobachtungen. Während wir anfangs die Befunde meist nur an einem oder zwei Fingern erhoben, die für die Untersuchung erfahrungsgemäß besonders geeignet erschienen, haben wir später stets alle 10 Finger untersucht und die Befunde jeweils einzeln protokolliert, da sich bei über 60% der Fälle Unterschiede an den einzelnen Fingern feststellen ließen. Zuletzt haben wir aus diesem Grunde Messungen an je 10 unmittelbar benachbarten Capillarschlingen mit einem Okularmikrometer an jedem Finger vorgenommen, haben dabei die *Länge* und *Breite der Schleifen* berücksichtigt und das arithmetische Mittel aus diesen Bestimmungen in die Tabelle eingetragen. Dann suchten wir die *Zahl der vorhandenen Capillarschleifen* dadurch festzustellen, daß wir in einem 3,00 mm langen, 0,15 mm breiten äußersten Hautstreifen sämtliche sichtbaren Schleifenscheitel auszählten. Ferner achteten wir auf die *Formen und die Anordnung der Capillaren* und besonders auch darauf, ob die Schleifenschenkel gerade und parallel zu einander verlaufen, oder ob sie enge Windungen oder weite Krüm-

mungen erkennen lassen, ob die *Jürgensen*schen[5]) Schaltstücke erweitert sind oder sonstige Ausbuchtungen bestehen, ob Anastomosen der Capillarschleifen unter sich oder mit einer anderen vorhanden sind. Ganz besonders reizvoll ist immer wieder *das Bild der Blutströmung* in den Capillaren. Da wir bei ein und derselben Person am selben Finger an verschiedenen Tagen mitunter ganz verschiedenartige Strömung feststellen konnten, haben wir auch hierauf geachtet, doch verfügen wir bisher über kein größeres Material an systematischen Beobachtungen in dieser Richtung, so daß wir zunächst auf weitere Mitteilungen hierüber verzichten.

Für die Beurteilung der verschiedenen Capillarbilder ist es wichtig, bei der Erhebung des allgemeinen Befundes auf die Beschaffenheit der Epidermis zu achten, da ihre verschiedene Dicke Bedeutung für die Sichtbarkeit des venösen subpapillären Plexus hat und für die Erkennung aller tiefer liegenden Gefäßschichten wichtig ist, was bei den Beobachtungen an anderen Körperstellen eine wesentliche Rolle spielt.

Es sei uns der Vollständigkeit wegen gestattet, kurz auch auf Erscheinungen hinzuweisen, die schon von anderer Seite beschrieben wurden.

Befunde: Der *Untergrund* erscheint bei gleicher Lichtintensität immer blaß rosarot.

Die *Breite* der Capillaren ist bei gesunden Personen ziemlich konstant; diejenige der arteriellen Schenkel schwankt zwischen 0,01 und 0,03 mm. Die venösen Schenkel dagegen können bis zu 0,05 mm erreichen. Diese Masse stellen nicht die lichte Weite der Capillaren dar, sondern sind durch Messung der Entfernung der einen Gefäßwandkontur von der anderen gewonnen. Zwischen dem Lumen des arteriellen und des venösen Capillarschenkels bestehen aber durchaus nicht immer Differenzen, und auch die Erweiterungen am Übergang zwischen beiden Schenkeln (*Jürgensens*[5]) Schaltstücke) fehlen häufig. Bei weiterem Lumen sind die venösen Capillarschenkel oft stärker geschlängelt als die zugehörigen arteriellen.

Die *Länge* der Capillaren ist an den einzelnen Fingern derselben Versuchsperson Schwankungen unterworfen, die sich dann, allerdings weniger ausgeprägt, auch am einzelnen Finger feststellen lassen. Die gemessene Länge der Capillarschleifen an dieser Körperstelle hängt beim Gesunden ab:

I. Von der absoluten Länge der einzelnen Schleifen.
II. Von der Sichtbarkeit der Capillaren, die beeinflußt sein kann
   1. Von der Beschaffenheit der Epidermis.
   2. Vom Feuchtigkeitsgehalt der Gewebe.
   3. Von der Lage der Capillaren zur Blickrichtung.
   4. Von der Stärke der Lichtquelle.

Ein bestimmtes absolutes Maß läßt sich demnach als Normallänge nicht bestimmen. In der folgenden Abb. 1 fassen wir die Ergebnisse der letzten 100 Längenmessungen zusammen. Auf der Abscissenachse sind die Längen der Capillaren in μ angegeben, auf der Ordinatenachse die Anzahl der Beobachtungen der betreffenden Länge, wobei 1 Teilstrich Ordinate einer Beobachtung entspricht. In der Abb. 2 sind die Ergebnisse von etwa 130 Messungen in gleicher Weise angegeben, jedoch waren hier nicht bei sämtlichen Personen alle 10 Finger betrachtet worden.

Wie die Länge der einzelnen Capillarschleifen am selben Finger sehr verschieden sein kann, so sind auch die Mittelwerte an den einzelnen

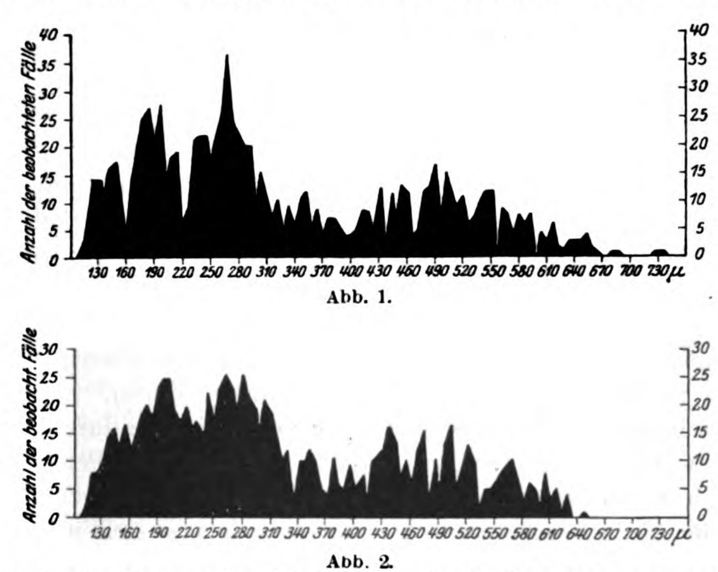


Abb. 1 u. 2. Auf der Abscissenachse sind die Längen der Capillaren in μ angegeben, auf der Ordinatenachse die Anzahl, in der die betreffende Länge beobachtet ist, wobei 1 Teilstrich Ordinate einer Beobachtung entspricht. Abb. 1 beruht auf Messungen an 100, Abb. 2 an 130 Personen von 20—30 Jahren. Man beachte die Einbuchtung bei etwa 400 μ. Dadurch werden zwei Gruppen getrennt.

Fingern nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen. Die Capillaren des Ring- und Mittelfingers weisen häufig die größte Länge auf, vielleicht weil die Epidermis dieser beiden Finger am besten erhalten zu sein pflegt, weshalb auch der Nagelwall meist etwas flacher ausläuft.

Im speziellen Falle erfährt die tatsächliche Länge der Capillarschleifen Veränderungen durch Einflüsse des Berufs, der Witterung, der Hautpflege usw., die wohl eng mit einander zusammenhängen. Werden die Hände durch die Arbeit stark in Anspruch genommen, so finden wir fast ausnahmslos relativ kurze Capillaren (durchschnittliche Länge 0,1—0,2 mm), die zu über 50% gewundenen Verlauf zeigen können, dabei fällt stets die recht derbe Beschaffenheit der Epidermis auf,

weshalb diese wohl als die Ursache hierfür aufzufassen ist, denn stets konnten wir bei zarter Epidermis lange Capillarschleifen und bei derber Epidermis kurze Capillarschleifen durch Messungen feststellen; die langen zeigen meist geraden, die kurzen dagegen merklich gewundeneren Verlauf. Doch müssen außerdem noch andere Momente mit im Spiele sein, denn bei 8 Chinesen und Japanern, die uns zur Untersuchung zur Verfügung standen, fanden wir durchweg sehr lange Capillaren (stets länger als 0,55 mm) obwohl bei einem Teil derselben die Derbheit der Epidermis wesentlich kürzere hätte erwarten lassen sollen. Aber wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle müssen wir uns vorläufig noch jedes weiteres Urteils enthalten. Sonst fanden wir ausgesprochen lange Capillaren nur bei gesunden Leuten mit sehr zarter und weicher Epidermis und flach auslaufendem Nagelwall. Während die Japaner eine auffallend derbe Oberhaut hatten, fiel bei den Chinesen die Zartheit derselben ganz besonders auf, weshalb bei ihnen auch, wie stets bei dieser Beschaffenheit der Epidermis, der subpapilläre venöse Plexus sehr deutlich zu sehen war und auch das Capillarbild als solches eine Klarheit aufwies, wie wir sie sonst nie zu sehen bekamen. So beobachteten wir auch bei dem einen von uns (C. S. S.) die längste Capillar*schlinge* überhaupt, die wir bei unserem ganzen Material feststellen konnten, mit einer meßbaren Länge von 1,21 mm (demnach Länge der Capillare etwa 2,5 mm).

Ein sehr großer Teil unserer Messungen ergab eine durchschnittliche Länge von 0,2—0,4 mm. Diese Zahlen stammen von Personen, deren Epidermis nicht besonders derb und auch nicht gerade zart gefunden wurde, in der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um Studenten und Personen, die nicht vornehmlich mit den Händen arbeiten.

Vergleicht man die beiden Kurven (Abb. 1 und 2), so ist man geneigt, nach diesen Mittelwerten aus großen Beobachtungsreihen 2 Gruppen zu unterscheiden, wenn man sie nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung betrachtet:

I. 160—400 μ
II. 400—550 μ Länge

Die 1. Gruppe umfaßt etwa 60%, die 2. etwa 30% der mitgeteilten Fälle. Die sonstigen Schwankungen der Kurven müssen wohl als Zufälligkeiten aufgefaßt werden. Als Ursachen kommen für diese Verhältnisse konstitutionelle Momente möglicherweise in Betracht. Bestimmtes können wir aber hierüber noch nicht aussagen.

Die scheinbare Länge der Capillaren ist deshalb von der Sichtbarkeit abhängig, weil sie bei derber und auch bei feuchter Haut nicht so weit bis zu den kleinsten Venen und Arterien verfolgt werden können, wie die langen Capillarschlingen bei sehr zarter Epidermis, die sich



großenteils bis zum venösen subpapillären Plexus verfolgen lassen. Die Veränderungen durch Witterungseinflüsse entsprechen den bisher geschilderten, indem man auch hier Bilder bekommt, bei denen die Capillaren wie verkrüppelt (kurz und gewunden) aussehen; die Einflüsse der Nagelpflege sind verhältnismäßig gering, da ja der periphere Saum des Nagelwalles gefäßlos ist.

Die Länge und die Formen der Capillaren können an den einzelnen Fingern recht große Unterschiede aufweisen, und da auch die *Anordnung* der Capillaren beim selben Fall deutliche Verschiedenheiten zeigen kann, wäre es verfehlt, wollte man aus dem Befund an einem Finger schon zu weitgehende Schlüsse ziehen. Auf das häufige Vorkommen der mannigfaltigsten Abweichungen in den Formen der Capillarschlingen auch bei gesunden Personen ist von vielen Seiten hingewiesen worden.

Die *Zahl* der in einem bestimmten Raume feststellbaren Gefäßschlingen am äußersten Nagelwall ist bei gesunden Personen nur sehr wenig verschieden, wie aus der Abb. 3 zu ersehen ist; sie beträgt für einen 3,00 mm langen, 0,15 mm breiten Streifen meistens 30—34 Schlingen. Es kommt mitunter vor, daß die Capillaren teilweise so schlecht gefüllt sind, daß die Feststellung der ganzen Zahl Schwieringkeiten bereiten kann, sie werden dann erst deutlicher sichtbar, wenn sie sich mit Blutkörperchen gefüllt haben, denn die Capillarwände als solche sind im übrigen Gewebe sehr schwer zu erkennen. Erst nachdem man sie einmal an einer bestimmten Stelle bei Füllung des Lumens mit Blutkörperchen gesehen hat, kann man sie fest im Auge behalten und auch nach einer etwaigen Wiederentleerung noch erkennen. Wir haben deshalb in solchen Fällen ein warmes Armbad von 10 Minuten Dauer gegeben, um die genaue Zahl der Capillaren festzustellen. Ob *außer* diesen dann noch weitere, zunächst leere und deshalb unsichtbare Capillaren vorhanden sein können, vermochten wir bisher nicht zu unterscheiden.

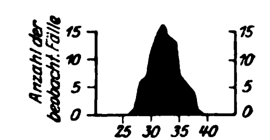


Abb. 3. Anzahl der Capillarschlingen auf 3,00 mm langem, 0,15 mm breitem Saume. (100 Personen.)

Die *Strömung* in den Capillaren ist beim Gesunden meist gleichmäßig und kontinuierlich und hat eine ganz erhebliche Geschwindigkeit, bei der die einzelnen weißen und roten Blutkörperchen sich eben noch deutlich erkennen lassen; in der Regel lassen sich nur ab und zu schnell vorübergehende Stockungen im Capillarkreislauf beobachten. Aber jedem Untersucher fällt doch sofort auf, daß die Blutströmung in den einzelnen Capillaren im selben Gesichtsfeld sehr häufig außerordentlich verschieden ist, sie ist in den einen sehr schnell, in anderen verzögert, und in ganz wenigen kann mitunter eine kurze Stase beobachtet werden bei Leuten, die trotzdem als völlig gesund bezeichnet werden müssen, *Jürgensen*[5]) hat auf die große Bedeutung der unterhalb des Papillar-

plexus gelegenen unmittelbaren Verbindungen zwischen den kleinen Arterien und Venen hingewiesen, die von *Sucquet*[6]) und *Hoyer*[7]) festgestellt und von *O. Grosser*[8]) und *v. Schuhmacher*[9]) genauer untersucht wurden; sie müssen zur Erklärung dieser Erscheinungen beim Gesunden mit herangezogen werden, da das ständig wechselnde Spiel des peripheren Gefäßmechanismus gesunde Capillaren voraussetzt und neben dem verschiedenen Lumen der einzelnen Capillaren mit als Ursache hierfür angesprochen werden muß.

Die Bedeutung gerade des letzteren Umstandes geht deutlich daraus hervor, daß es immer leicht zu erkennen ist, daß im arteriellen Capillarschenkel die Strömung dann etwas rascher ist als im venösen, wenn letzterer etwas weiter ist als der arterielle Schenkel, denn auch hier hängt dann die Strömungsgeschwindigkeit direkt ab von der Weite des Gefäßrohres, und es wird nicht möglich sein, bei gleich weitem arteriellem und venösem Gefäßabschnitt Differenzen in der Strömungsgeschwindigkeit in diesen beiden nachzuweisen. Daß bei sehr rascher „jagender" Strömung eine Geschwindigkeitsabnahme nicht zu sehen ist, ist selbstverständlich, da es an und für sich schon eine gewisse Übung erfordert, in solchen Fällen die Strömung überhaupt zu erkennen.

Nach dem Gesagten ist es nun klar, daß es nicht möglich ist, eine ganz bestimmte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Capillaren für den völlig Gesunden anzugeben, da eine jagende Strömung bei sehr warmer Witterung ebenso normal ist wie eine „körnige" und wechselnde Strömung, die an kühlen Tagen und besonders im Winter bei kalten Händen zu beobachten ist. Gleiche Versuchsbedingungen haben wir angestrebt, indem wir unter solchen Umständen vor der Beobachtung ein Armbad mit Wasser von 34° C und 10 Minuten Dauer nehmen ließen und das Laboratorium auf einigermaßen konstanter Temperatur zu halten suchten.

So ließ sich feststellen, daß die Strömung in den Capillaren bei derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen wechselnde Geschwindigkeit aufweisen kann und daß auch die Blutfüllung der einzelnen Capillaren Schwankungen unterworfen ist. Schon ohne besondere äußere Einwirkungen können normalerweise mitunter Stasen in der capillaren Blutströmung bei längerer Beobachtung festgestellt werden. Diese werden nach einem kalten Armbade von 5—10 Minuten Dauer selten vermißt und müssen als Ausdruck für Kontraktionen im präcapillaren Gebiete aufgefaßt werden [*Hinselmann*[10])]. Dauerstasen kommen normalerweise nie vor.

Pharmakologische Beeinflussung der Capillaren: Um die Frage der Contractilität der Capillaren des Menschen zu prüfen, d. h. die funktionelle Äußerung contractiler Elemente im Sinne einer Abnahme der lichten Weite des Gefäßes bzw. der Erweiterung aus contrahiertem



Zustande, suchten wir pharmakologische Agentien zur Einwirkung auf die Capillaren zu bringen. Von der subcutanen bzw. intramuskulären Injektion am Unterarm sind wir bald wieder abgekommen, weil wir diese Applikationsweise als prinzipiell unrichtig erkannten, da es unmöglich ist, auf diesem Wege an die Capillaren *allein* heranzukommen; wir haben deshalb versucht, nach Desepithelisierung die verschiedenen zu untersuchenden Mittel möglichst unmittelbar zur Einwirkung auf die Capillaren zu bringen. Anfänglich entfernten wir die obersten Hautschichten durch Behandlung mit einem Brei aus Barium sulfuricum 10,0 Zincum oxydatum 5,0 Amylum 5,0 und Wasser. Wir konnten dann sehr bald Zeichen einer leichten Entzündung dadurch konstatieren, daß die so behandelten Hautstellen schon makroskopisch hochrot waren, und diesem Befunde entsprach auch das mikroskopische Bild: Die Capillaren waren stets prall gefüllt, ihre Konturen so scharf gezeichnet wie vorher, die Strömung war sehr rasch, das Lumen der Gefäße nur der pralleren Füllung entsprechend weiter. Auf diese Hautstellen im 1. Stadium einer leichten Entzündung brachten wir nun eine Lösung von Suprareninum hydrochloricum 1 : 1000 und ließen diese bei den einzelnen Versuchen verschieden lange einwirken (wenige Minuten bis 2 Stunden), beobachteten dann in der gewöhnlichen Weise, konnten aber nur feststellen, daß sich die Strömung nicht wesentlich verändert hatte. Die Gefäße waren nicht mehr ganz so prall gefüllt wie vorher, erschienen infolgedessen etwas enger; Stasen als Ausdruck für Angiospasmen im Sinne *Hinselmanns* ließen sich bei sonst gleichen Versuchsbedingungen nicht nachweisen und auch peristaltische Vorgänge wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben wurden, fehlten bei diesen Versuchen.

Wir haben dann Öl von 130° C auf den Finger gebracht (mehrere Cantharidenpräparate, die wir versuchten, erwiesen sich als unwirksam), die so erzeugte Brandblase abgetragen und Suprarenin appliziert. Da wir eine wesentlich deutlichere Einwirkung erwartet hatten, modifizierten wir das Verfahren in der Art, daß wir das Suprarenin in Glycerin auf den Finger brachten; zu diesem Zwecke gaben wir 10,0 g Suprarenium hydrochloricum 1 : 1000 in ein Wägeglas, setzten 10,0 g Glycerin zu und ließen es so lange in braunem Exsikkator in verdunkeltem Zimmer stehen, bis das Wägeglas wieder 10,0 g Substanz enthielt. Davon brachten wir nun 1 Tropfen auf den desepithelisierten Nagelwall und legten das Deckgläschen auf; die Beobachtungen zeigten keinen wesentlichen Unterschied von den oben mitgeteilten Befunden.

In früheren Versuchen hatten wir auch Atropinum sulfuricum verwendet, ohne eindeutige Besonderheiten feststellen zu können. Denn es ist fraglos nicht schwer, durch chemische Reize Lumenschwankungen der Capillaren zu erhalten; außerordentlich schwierig, ja vor-



läufig wohl überhaupt noch unmöglich ist es aber, mit Bestimmtheit zu entscheiden, welche Veränderungen durch das Verhalten von Arterien und Arteriolen bedingt sind und welche sichere Reaktionen der Capillaren selbst darstellen. Außerdem versuchten wir noch mit einer Reihe weiterer chemischer Präparate Einwirkungen auf den Contractionszustand der Capillaren zu erzielen, kamen aber um diese Schwierigkeit in der Deutung der Beobachtungen nie herum. Diese selben Bedenken haben wir auch bei der Beurteilung der Erscheinungen nach mechanischen und thermischen Reizen sowohl bei unseren eigenen Versuchen, als auch bei denen anderer Untersucher.

Sonstige Reize: Als mechanische Reize verwendeten wir Streichen über den Nagelwall und Druck auf denselben, meist mit dem aufgelegten Deckglase. Die Capillaren erschienen dann jeweils ein wenig praller gefüllt und dementsprechend etwas weiter. Die Strömung wurde etwas lebhafter nach längstens 2 Minuten war der ursprüngliche Zustand wieder erreicht.

Auch auf thermische Reize erhielten wir Erweiterung der Gefäße und Beschleunigung der Strömung als Wärmewirkung, Verengerung des Lumens der Capillaren und Verlangsamung der Strömung mit häufigeren und längeren Stasen als Kältewirkung, doch ist es hierbei unmöglich, mit den Reizen nur die Capillaren zu treffen, weshalb alle derartigen Versuche mit größter Vorsicht zu bewerten sind. Es lassen sich nämlich auch an normalen Capillaren Erscheinungen, die an eine gewisse Peristaltik erinnern können, beobachten, doch dürfte es bei kritischer Betrachtung fraglich erscheinen, ob diese Bezeichnung an und für sich glücklich gewählt ist; denn wenn wir von Peristaltik reden, muß als Grundvoraussetzung das Vorhandensein contractiler Elemente irgend welcher Art verlangt werden.

Es war uns also nicht möglich, Erscheinungen festzustellen, die für eine *aktive* Contractilität der Capillaren im eigentlichsten Sinne sprechen *müßten*. Lumenschwankungen der Capillaren sind durch mechanische, chemische und thermische Einflüsse zu erzielen, durch diese kann die Strömung in den Capillaren weitgehend direkt beeinflußt werden. Diese Schwankungen sind zum Teil durch die Arterien und Arteriolen bedingt, zum Teil aber sind es wohl auch selbständige Veränderungen des Lumens der Capillaren selbst. Untersuchungen über die Natur dieser Veränderungen sind noch im Gange.

Zusammenfassung.

Bei einer großen Zahl gesunder Personen wird die Länge, Breite und Zahl der Capillarschlingen am Nagelwall bestimmt, unter Beachtung der verschiedensten Formen und der Anordnung der Capillaren, wie auch der Strömung in ihnen. Die durchschnittliche Länge beträgt



bei ungefähr $^2/_3$ der Fälle 160—400 μ, bei $^1/_3$ etwa 400—550 μ; beide Gruppen sind deutlich aber nicht ganz scharf von einander getrennt. Die Breite des arteriellen Schenkels beträgt 10—30 μ, diejenige der venösen Schenkel bis zu 50 μ.

Bei zarter Epidermis finden sich lange, gerade Capillarschleifen, bei derber dagegen kurze und mannigfach gewundene.

In einem 3,00 mm langen 0,15 mm breiten äußersten Hautstreifen finden sich meistens 30—34 Schlingen. Diese Zahl ist bei gesunden Personen nur geringen Schwankungen unterworfen.

Für die Entscheidung der Frage der aktiven Contractilität der Capillaren erscheint die Methode der direkten Capillaroskopie vorläufig noch ungeeignet, da es nicht möglich zu sein scheint, mit Reizen die Capillaren *allein* zu treffen.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Lombard*, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 157. 1911. — [2]) *Lombard*, Americ. journ. of physiol. 1912. — [3]) *Weiss*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**, 1. 1916. — [3]) *Weiss*, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 925; 1917, S. 609. — [3]) *Weiss* Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 41. — [3]) *Weiss*, Med. Klinik 1920, S. 576. — *Weiss* und *Holland*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **22**, 108. 1921. — *Weiss* und *Dieter*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **12**, 295. 1920. — [4]) *Rosenberger*, Zentralbl. f. inn. Med. **42**, 26. 1921. — [5]) *Jürgensen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 204. 1920. — [6]) *Sucquet*, D'une circulation dérivative dans les membres et dans la tête chez l'homme. Paris 1862. — [7]) *Hoyer*, Arch. f. mikroskop. Anat. **13**. 1877 — [8]) *Grosser*, Arch. f. mikroskop. Anat. **60**. — [9]) *Schuhmacher*, Arch. f. mikroskop. Anat. **71**. — [10]) *Hinselmann*, Zentralbl. f Gynäkol **45**, Nr. 17. 1921.; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21; Med. Klinik 1921, Nr. 13. — Ferner: *Müller, Otfr.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1531. — *Müller* und *Romberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 93. 1912. — *Schur*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 1201. — *Moog*, Med. Klinik 1919, S. 1060. — *Bruns* und *König*, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **24**. 1920. — *Neumann*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 826.



Die doppelte tonische und trophische Innervation der willkürlichen Muskeln.

(Steigerung des sympathischen Tonus und der Sehnenreflexe.)

Von

Prof. Dr. **Ken Kuré**, Priv.-Doz. Dr. **Tetsushiro Shinosaki**, Dr. **Michio Kishimoto**, Dr. **Michisaburo Sato**, Dr. **Nobuo Hoshino** und Dr. **Yoshinobu Tsukiji**.

(Aus der I. medizinischen Klinik der kaiserlichen Universität in Fukuoka.)

(*Eingegangen am 20. März 1922.*)

Einleitung.

Über den Muskeltonus wurde seit langem viel gestritten. In letzter Zeit wurde von neuem darüber diskutiert, aber soviel wir wissen, ist auch heute die Frage noch nicht endgültig geklärt. Wir haben in den letzten Jahren über dieses Thema gearbeitet und konnten feststellen, daß die willkürlichen Muskeln doppelt (sympathisch und motorisch), sowohl tonisch als auch trophisch, innerviert sind, und wurden dabei auf viele experimentelle und klinische Tatsachen aufmerksam, die für die Deutung der Symptome der Nervenkrankheiten und für die Ätiologie der einzelnen Krankheiten von Belang sind.

Bevor wir auf unsere Forschung eingehen, möchten wir die wichtige betreffende Literatur besprechen.

Grützner[1]) (1887) war der erste, der eine Hypothese über den Muskeltonus aufstellte; er war der Meinung, daß die schnelle Kontraktion durch weiße Muskeln und die langsame, dauernde Kontraktion durch rote Muskeln ausgeführt wird, die aber bald von Physiologen verlassen wurde. 1900—1901 äußerte *Bottazzi*[2]) [5]), daß die schnelle Kontraktion durch die Muskelfibrillen und die langsame, dauernde durch das Sarcoplasma betrieben wird. 1904 hat *Mosso*[6]) die Hypothese von *Bottazzi* so geändert, daß diese beiden Kontraktionen die Funktion derselben Bestandteile des Muskels, der Muskelfibrillen, sind, und zwar die Innervation der schnellen Kontraktion mittels motorischer Fasern und die der langsamen, dauernden Kontraktion, des Tonus, mittels sympathischer Fasern befördert wird. Weil diese Hypothese auf nicht genügend begründeten Tatsachen stand, so wurde sie von vielen Physiologen nicht anerkannt.

Auf morphologischem Gebiete wurde andererseits die doppelte Innervation des quergestreiften Muskels von *Bremer*[9]) (1882), *Grabower*[10]) (1902), *Perroncito*[11]) (1906) beschrieben. Diese histologische Forschung wurde von *Boeke*[7]) [8]) zur Vollkommenheit gebracht, er publizierte 1909—1913 drei ausführliche Mit-



teilungen über die doppelte (motorische und sympathische) efferente Innervation der quergestreiften Muskelfasern. *Boeke* bemerkte an quergestreiften Muskeln zwei Endplatten, ein großes netzartiges Gebilde, welches sich zu markhaltigen Fasern verfolgen ließ und von ihm motorische Endplatte genannt wurde, und ein kleines schlingenartiges Gebilde, welches er accessorisches Endplättchen nannte. Diese kleinen Endplättchen kommen, obwohl in der Mehrzahl von Fällen selbständig, in Verbindung mit der Muskelfaser vor, doch sah er sie in mehreren Fällen in den Präparaten ganz unzweideutig innerhalb stark entwickelter Sohlenplatten einer gewöhnlichen motorischen Nervenendplatte liegen; dabei konnte er auch feststellen, daß dieses Endplättchen bis zur marklosen sympathischen Faser verfolgbar ist, ohne mit den motorischen Neurofibrillen in Verbindung zu kommen. So kam er zum Schlusse, daß die quergestreiften Muskelfasern in zweifacher Weise durch voneinander unabhängige Nervenendigungen mit hypolemmaler Lage und daher wahrscheinlich zentrifugaler Erregungsleitung innerviert sind. Er hat weiter hinzugefügt, daß einstweilen nicht zu sagen ist, ob durch dieses System der akzessorischen Fasern ein trophischer Einfluß auf die Muskulatur ausgeübt wird oder ob hierdurch die tonische Innervation des quergestreiften Muskels bedingt wird. Diese Arbeit von *Boeke* hat das Interesse der Physiologen von neuem hervorgerufen. *De Boer*[13]) [14]) hat bei Rana esculenta nachgewiesen, daß nach der Durchtrennung der Rami communicantes die Extremität derselben Seite die Erscheinung des Verlustes des Muskeltonus darbot, und zwar genau auf dieselbe Weise und in demselben Grade wie nach der Durchschneidung des Ischiadicus. Aus dieser Tatsache schloß er, daß die tonische Innervation der Muskeln aus dem Rückenmark nicht längs den spinalen motorischen Fasern geleitet wird, sondern längs Fasern, die von der Grenzkette des Sympathicus, durch die kommunizierenden Verbindungsäste die gemischten Nerven erreichen. Weiter hat er sich folgendermaßen geäußert: „In Anbetracht dessen, daß die tonische Innervation und die die rasche Kontraktion veranlassende Innervation verschiedenen Bahnen folgen, wäre man versucht, anzunehmen, daß die beiden Vorgänge, Tonus und rasche Kontraktion, ihren Sitz in verschiedenen Stoffen haben und der Ausdruck verschiedener chemischer Prozesse sind, d. h. die raschen Kontraktionen infolge spinaler motorischer Impulse durch rasche Verbrennung der Kohlenhydrate in der anisotropen Substanz erfolgen, und daß der Tonus durch das Sarcoplasma auf Kosten des langsamen Verbrauches der Eiweißstoffe unter Herrschaft des sympathischen Nervensystems erhalten wird.“

1914 wurde von *Kuré*, *Hiramatsu* und *Naito*[15]) festgestellt, daß der Zwerchfelltonus durch die Exstirpation der sympathischen Fasern, die vom Ganglion coeliacum nach dem Zwerchfell hinziehen, deutlich herabgesetzt wird: sie haben dabei gesagt, daß der Zwerchfelltonus durch diese sympathischen Fasern versorgt wird, und also der Tonus des quergestreiften Muskels auch beim Säugetier ebenso wie beim Frosch sympathisch versorgt wird, was späterhin von *Kuré* und *Hiramatsu* teilweise geändert wurde, worauf wir später genauer eingehen werden.

1915 hat *de Boer*[14]) wieder eine längere Mitteilung publiziert. Er hat an Fröschen und an Katzen verschiedene Experimente ausgeführt, aus welchen wir hier nur solche Tatsachen anführen, welche mit unseren Experimenten direkten Zusammenhang haben. An Fröschen hat er die Rami communicantes durchschnitten und sah dabei, daß die gleichseitige Hinterextremität schlaffer nach unten hing und der Winkel an der Innenseite gestreckter geworden war und die Dorsalflexion des Fußes abgenommen hatte, kurz, der Tonus der Muskeln dieser Extremität verschwunden war, gerade wie nach der Durchschneidung der Hinterwurzeln bei dem *Brondgeest*schen Versuch. Sonst wiederholte er das Experiment *v. Anreps* und bestätigte, daß eine Verlängerung des Musculus gastrocnemius von ca. 0,1 bis 0,25 mm nach der Durchtrennung der Rami com-



municantes auftrat und nach darauffolgender Durchschneidung des Nervus ischiadicus keine weitere Verlängerung erfolgte.

Nach dem Wegnehmen des rechten Grenzstranges an Katzen sah er folgende Erscheinungen auftreten:

1. Bei passivem Strecken und Beugen der Hinterextremitäten fühlte er rechts weniger Widerstand wie links.

2. Bei direktem Anfühlen konstatierte er, daß die Muskelbäuche der rechten Extremität schlaffer, weniger resistent waren.

3. Wenn er die Katze am Nackenfell in die Höhe hielt, hing die rechte Hinterextremität mehr gestreckt herunter als die linke.

4. Die Sehnenreflexe waren rechts höher als links. Diesen größeren Ausschlag rechts schrieb er der Atonie der Muskeln zu.

5. Der Schwanz war nach der linken Seite gekrümmt, wenn die Operation weit genug kaudalwärts stattgefunden hatte.

Sonst hat er die elementare Kontraktion des Muskels auf zwei Faktoren, d. h. schnelle Kontraktion und langsame Kontraktion (*Funke*sche Nase) analysiert. Nach ihm wird die schnelle Kontraktion durch motorische Fasern und die langsame Kontraktion durch tonische Fasern innerviert; er hat auch gefunden, daß diese beiden Kontraktionen von Kälte, Wärme, Erschöpfung, starken Reizen, und von Veratrinvergiftung verschieden beeinflußt werden. Weiter hat er festgestellt, daß stets Verzögerung der Leichenstarre an derjenigen Seite besteht, wo die Rami communicantes durchschnitten waren. Er schloß aus erwähnten Ergebnissen, daß der Tonus des willkürlichen Muskels auch am Säugetiere von sympathischen Fasern innerviert ist.

Gleichzeitig hat aber *J. M. Jansma*[16]) eine Mitteilung publiziert, in der er sich gegen jene Meinung von *de Boer* aussprach. Er wiederholte besonders das Experiment von *de Boer* am Frosche und bestätigte, daß Durchtrennung der Rami communicantes nur eine teilweise Atonie der Muskeln zur Folge hat. Nach Durchtrennung des Nervus ischiadicus einerseits und der Rami communicantes andererseits sah er nämlich, daß die erste Extremität einen geringeren Tonus aufweist als die letztere. Auf Seite 370 seiner Mitteilung schreibt er: „Ein Teil der tonischen Innervation der quergestreiften Muskeln wenigstens wird also von dem Rückenmarke aus durch spinale motorische Fasern fortgeleitet. Gibt es aber auch einen Tonus sympathischer Natur? Dieses ist nicht wahrscheinlich. Denn Reizung der Rami communicantes (elektrisch und mechanisch) hat keine Kontraktur zur Folge; geringe Dosen Curare geben schon totale Atonie, bevor eine Lähmung der sympathischen Ganglien und Nervenendigungen auftritt.

Die Katzen *de Boers* ohne Sympathicus machten normale Bewegungen; dieses würde nicht stimmen mit dem Verlust der „inneren Stütze" der Muskeln. Auch operierte Frösche zeigen beim Sitzen, Laufen und Schwimmen keine Abweichungen. Die teilweise Atonie der Muskeln nach Durchtrennung der Rami communicantes kann man sich so vorstellen, daß der Sympathicus eine trophische Funktion besitzt. Ihre Ausschaltung gibt sogleich direkt oder reflektorisch die Tonusherabsetzung. Eine zweite Möglichkeit ist aber, daß die sympathischen Fasern afferenter Natur sind." In bezug auf die zweite Begründung verneinte *Jansma* den sympathischen Tonus vollständig.

1915 hat *Yas Kuno*[17]) an Fröschen experimentiert; er konnte dabei nicht bei dem Durchschneiden der Rami communicantes eine Verlängerung und Streckung der betreffenden Hinterextremität, sondern dagegen bei der Durchschneidung der Vorderwurzeln die deutliche Verlängerung am gleichseitigen Schenkel beobachten. Mit Rücksicht darauf, daß das Adrenalin die sympathische Endigung erregt, und daß es nach der Angabe von Oliver und Schäfer die Kontraktionskraft der willkürlichen Muskeln steigert, nahm er vor, den entblößten Musculus sartorius

des Frosches in Adrenalinlösung einzutauchen und in dieser Lage zu reizen, und konnte dadurch keine Steigerung der Kontraktion des Sartorius feststellen. Er konnte auch nach der Injektion von Adrenalin in den Froschlymphsack keine Verkürzung des Musculus gastrocnemius konstatieren. Auch hat er folgendes Experiment ausgeführt: Wenn man den Musc. gastrocnemius, der mit dem Rückenmark in Verbindung steht, durch ein gewisses Gewicht belastet, so verlängert sich der Muskel mit der Zeit allmählich, welche Verlängerung endlich nach 30 bis 40 Minuten einen gewissen Grad erreicht, der durch das Durchschneiden der Rami communicantes sich nicht weiter ändert. Dagegen, wenn man vorher die Vorderwurzeln durchschneidet, so sieht man solche Verlängerung des Muskels durch die erwähnte Belastung nicht mehr. Wenn man den Muskel elektrisch reizt, der mit dem Rückenmark in Verbindung steht, so bleibt nach der Beendigung der Kontraktion noch ein gewisser Kontraktionszustand, der sogenannte Kontraktionsrückstand, zurück. Diese Erscheinung ändert sich nicht durch die Durchschneidung der Rami communicantes, aber dieser Kontraktionszustand verschwindet fast vollständig, wenn vorher schon die Vorderwurzeln durchtrennt sind. Nach diesen Ergebnissen hat *Kuno* den sympathischen Muskeltonus ausgeschlossen.

1916 hat *S. Takayasu*[18]) die Adrenalinwirkung auf den willkürlichen Muskel studiert und bemerkt, daß das Adrenalin die Latenzzeit und Kontraktionszeit des Muskels verlängert, und daß die Kontraktionskraft des betreffenden Muskels herabgesetzt wird, wenn der Musc. sartorius in Adrenalinlösung von gewisser Konzentration eingetaucht wird. Aber den Muskeltonus hat er nicht berührt.

1919 hat *John Guglielmetti*[19]) an Leptodactylus ocellatus und Rana esculenta experimentiert. Nachdem er den Muskel dieser beiden Frösche durch dauernde Reizung erschöpft hatte, so daß der Muskel sich nicht mehr kontrahieren konnte, hat er dem Tiere das Adrenalin in einen subcutanen Lymphsack oder intravenös injiziert. Darauf sah er den Muskel wieder mit neuer Kraft kontrahieren. Dasselbe Resultat hat er beim Eintauchen des Muskels in Adrenalinlösung beobachtet. Die Empfindlichkeit des Leptodactylus ocellatus für Adrenalin war fünfmal größer als die der Rana esculenta. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit den erwähnten Resultaten von *Kuno* und *Takayasu.*

Langelaan[20]) (1915) hat den Muskeltonus beim Frosch besprochen. Er nahm dabei doppelte Innervation des Muskels an, nämlich, ein Tonus komme durch die sympathische Faser hindurch, der andere durch die Cerebrospinalfaser. Er nannte den ersten „plastischen oder autonomen Tonus“ und den anderen „kontraktilen Tonus“.

Negrin y Lopez und *E. Th. Brücke*[21]) (1917) haben an 17 Katzen den Bauchgrenzstrang exstirpiert. Sie sahen an der Hälfte der Tiere die Herabsetzung des Tonus in dem betreffenden Schenkel, nachdem die Tiere aus der Narkose erwacht waren. Aber diese Tonusherabsetzung wurde schon nach einigen Tagen undeutlich, nach einer Woche bemerkten sie die Tonusabnahme nicht mehr. Die von *de Boer* angegebene Neigung des Schwanzes nach der gesunden Seite hin konnten sie überhaupt nicht bestätigen. Für die Beurteilung der Frage, ob die Sympathicusexstirpation einen Einfluß auf den Tonus der hinteren Extremitäten und des Schwanzes ausübt, gaben sie an, daß man die mehrere Tage nach der Operation beobachteten Symptome für ungleich wichtiger zu halten habe als das Verhalten der Tiere unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose. Nach ihrer Meinung sind leichte Zerrung an den Spinalnerven beim Anspannen des loszulösenden Grenzstranges und bei der Durchtrennung seiner Rami communicantes nicht zu vermeiden, auch kann dabei eine kleine Blutung entstehen. Sie wollten annehmen, daß solche Momente die vorübergehende Funktionsstörung unmittelbar nach der Operation hervorgerufen haben, weil eine Restitution der sympathischen Innervation binnen einer Woche kaum möglich ist. Sonst haben sie 14 Katzen decere-



briert, denen der einseitige Bauchgrenzstrang schon vor Wochen exstirpiert war. Bei Enthirnungsstarre war kein Unterschied in der Starre an den Hinterpfoten zu sehen. Sie bestätigten aber das verspätete Eintreten der Totenstarre nach der Grenzstrangexstirpation, wollten jedoch die Erscheinung nicht als direkte Folge der Sympathicusentfernung annehmen, sondern indirekt durch die dabei ereugte Hyperämie erklären. In solcher Weise sind sie gegen die Annahme des sympathischen Tonus von *de Boer.*

Dusser de Barenne[22]) (1917) wiederholte das Experiment von *de Boer* an Katzen und konnte die Ergebnisse *de Boers* vollständig bestätigen. Er hat folgende Untersuchung vorgenommen: Das Tier, dem 2 Tage vorher der rechte Bauchstrang exstirpiert worden war, wurde in der Rückenlage auf dem Operationstisch an den Vorderbeinen festgebunden, an jedem Hinterbeine zog mittels einer Schnur, die über eine Art Rolle lief, ein gleichgroßes Gewicht. Dabei sah er deutlich, daß das rechte Hinterbein mehr gestreckt war als das linke. Er gab an, daß das dehnende Gewicht optimal 270 g betrug. Er hat aber zu diesem Ergebnis hinzugefügt, daß die Vermutung nahe liegt, daß diese Abnahme des Muskeltonus nicht eine totale, sondern nur eine partielle ist, weil bei dieser Versuchsordnung ziemlich schwere Gewichte nötig sind, um die Tonusabnahme deutlich zu demonstrieren. Um diese Vermutung zu sichern, hat er folgenden Versuch angestellt: Er hat bei einer Katze auf der einen Seite den Bauchsympathicus, und auf der anderen Seite die Hinterwurzeln des betreffenden Hinterbeins durchschnitten. Nach dieser Operation war die Hinterpfote, an der die Hinterwurzeln durchschnitten waren, sehr schlaff, Widerstand gegen passive Bewegungen ganz verschwunden, dagegen die Hinterpfote auf der Seite der Bauchstrangexstirpation trat gegenüber der anderen als fast normal hervor. Er bekam auch dasselbe Resultat an Versuchen mit Fröschen. Er hat weiter beobachtet, daß der Unterschied im Tonus der beiden Pfoten im Laufe der nächsten Wochen allmählich abnahm, und der Unterschied zwischen beiden Pfoten war manchmal nach 4—6 Wochen, nach 7—8 Wochen aber keinmal mehr nachweisbar. Sonst hat er beobachtet, daß die Enthirnungsstarre nach der Ausschaltung der autonomen Innervation noch ungeschwächt bestehen bleibt. Über die Frage, ob die initiale Hypotonie tatsächlich durch den Wegfall von zentrifugalen autonomen Fasern verursacht ist, hat er sich folgenderweise geäußert: „In erster Linie ist somit die plausibelste Ansicht, nach der die initiale Hypotonie als eine direkte Folge der Ausschaltung der antonomen Innervation aufzufassen, somit auf den Fortfall von zentrifugalen, tonusvermittelnden autonomen Impulsen zu beziehen wäre. Weil die Tonusabnahme nach der Bauchstrangexstirpation nur eine relativ geringe ist und keineswegs eine totale, wie wir gesehen haben, so hätten wir uns dann vorzustellen, daß bei intaktem Nervensystem, unter normalen Umständen etwa, der Tonus den beiden zentrifugalen nervösen Systemen entlang zu den quergestreiften Muskeln abfließt und dann zum größten Teil den cerebrospinalen Fasern, zum kleinsten Teil den *Boeke*schen autonomen Systemen entlang. Denn wo es sich um akute Versuche handelt, können wir mit Sicherheit aussagen, daß die Tonusabnahme, unter diesen Umständen auftretend, wenn sie überhaupt von der Ausschaltung der autonomen Innervation herrührt, diesen autonomen Anteil des Tonus eher zu groß wiedergibt, sicherlich nicht kleiner, als ihm tatsächlich entspräche. Das Ergebnis des chronischen Experimentes ließe sich, wenn diese Ansicht der doppelten Genese des Tonus sich bewähren würde, ungezwungen auf die mit der Zeit sich ausbildenden Kompensationen von seiten der cerebrospinalen Fasern zurückführen.

Obwohl diese Hypothese auf den ersten Anblick sehr anspricht, möchte ich doch einige Bedenken vorführen, die sich meines Erachtens gegen sie vorbringen lassen.



In erster Linie ist es mir nicht annehmlich, daß zwei morphologisch und, wie wir wissen, auch physiologisch so grundverschiedene Gebilde wie Sarcoplasma und quergestreifte Muskelsubstanz, teilweise mit derselben Funktion beauftragt sein sollten, und wie, wenn der eine (autonome) Komponent ausgefallen ist, die Funktion desselben von dem anderen (den cerebrospinalen Fasern) übernommen werden sollte. Nachdrücklich aber will ich betonen, daß ich diesem theoretischen Bedenken bei unseren noch so dürftigen Kenntnissen der Muskelfunktion nicht entscheidenden Wert beilegen möchte."

Weiter schloß er seine Mitteilung mit folgenden Worten: „Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß die Ansicht *de Boers*, nach welcher der Tonus des quergestreiften Muskels vom autonomen System versorgt wird und Ausschaltung dieser auton. Innerv. von Atonie der betr. Muskeln gefolgt ist, nicht richtig ist, sondern daß der größte Teil des Tonus den cerebrospinalen Fasern entlang den Muskeln zuströmt. Die Frage, ob der Teil des Tonus, der im akuten Versuch verschwindet, auf die Ausschaltung von zentrifugalen autonomen Fasern, die tonischen Funktionen dienen, zurückzuführen ist, kann noch nicht sicher beantwortet werden. Mehrere experimentelle Tatsachen und theoretische Überlegungen lassen sich mit der eben erwähnten Ansicht nicht vereinen. Eine einwandfreie andersdeutige Erklärung ist aber bis jetzt noch nicht zu geben. Die definitive Deutung des Ergebnisses des betreffenden akuten Versuches muß somit weiteren Untersuchungen überlassen bleiben."

Wie wir oben auseinandergesetzt haben, haben die Autoren, die mittels derselben Methode *de Boers* über den sympathischen Tonus gearbeitet hatten, den Schluß von *de Boer* negiert. Dagegen die Autoren, die auf chemischem Wege in diesem Gebiete geforscht hatten, haben an dem Vorhandensein des sympathischen Tonus festgehalten.

1910 haben *C. A. Pekelharing* und *C. J. C. van Hoogenhuyge*[23]) zuerst über die Bildung des Kreatinins im Muskel beim Tonus gearbeitet. Sie gingen aus von der Idee, daß beim Eiweißverbrauch in den Geweben der Wirbeltiere Kreatin gebildet wird, das zum Teil unter Oxydation zersetzt, zum Teil, besonders in der Leber, in sein Anhydrid, Kreatinin, umgewandelt wird, und das in solcher Weise gebildete Kreatinin zum größten Teil von den Nieren ausgeschieden wird. Weil die Muskeln reichlicher Kreatin enthalten als die anderen Organe, und weil die Muskeln einen so großen Teil des Körpereiweißes enthalten, so möchte man schließen, daß das Kreatinin im Harn bei Muskelarbeit vermehrt wird. Daß dies aber in der Tat nicht der Fall ist, ist seit der diesbezüglichen Forschung von *Voit* bekannt. Dagegen fanden die Mitarbeiter von *Pekelharing, van Hoogenhuyze* und *Verploegh*[24]), daß die Ausscheidung des Kreatinins während der Nacht geringer war als während des Tages, weiter konstatierten sie auffallend wenig Kreatinin im Harn von alten Menschen und bei muskelgelähmten Leuten.

Von solchen Tatsachen ausgehend, haben *Pekelharing* und *Hoogenhuyze* durch Experiment folgende Ergebnisse erwiesen:

1—3 Tage nach der Durchschneidung des Nervus ischiadicus bemerkten sie an Kaninchen, daß die Muskeln des gelähmten Schenkels weniger Kreatinin enthalten als die der gesunden Seite. Aber diesen Versuchen legt *Pekelharing* wenig Wert bei, da es völlig im Dunkeln liegt, wie es um die Bildung und Zersetzung von Kreatin in degenerierenden Muskeln stehe, und auch darum, weil der Blutumlauf in der gelähmten Extremität durch die Durchtrennung des Nerven völlig verändert sei, wodurch der Kreatintransport aus den Muskeln in gar nicht zu übersehender Weise geändert werden kann.

2. Nach Durchtrennung der Hinterwurzeln der vierten und fünften unteren Halsnerven und der beiden Brustnerven wurde die *Sherrington*sche Operation ausgeführt und das Versuchstier (Katze) in Enthirnungsstarre gebracht. Als die



Starre 2 Stunden bestanden hatte, wurde der Kreatingehalt der Muskeln der beiden vorderen Extremitäten untersucht. Der Kreatingehalt der Muskeln, die der Seite der Durchschneidung der Hinterwurzeln angehören, war bedeutend niedriger als der der anderen Seite. Er betont, daß diese Kreatinverminderung auf das Verschwinden des Muskeltonus zurückzuführen ist, da sowohl die motorischen wie die vasokonstriktorischen Nerven auf beiden Seiten intakt geblieben und also Muskeldegeneration sowie Kreislaufstörung ausgeschlossen sind.

3. Nach Vernichtung des Gehirns, des Rückenmarks und des Herzens wurde an Fröschen der Nervus ischiadicus der einen Seite hoch am Schenkel durchschnitten und entweder mit einer Reihe von schnell einander folgenden Induktionsschlägen 1 Stunde lang intermittierend gereizt, oder mit Induktionsschlägen in einem Rhythmus von 24 Schlägen in der Minute $^1/_2$ Stunde lang gereizt. Die rechts und links gefundenen Unterschiede im Kreatingehalt der Muskeln bei erwähnter Nervenreizung bewegten sich nicht über die Grenzen unvermeidlicher Beobachtungsfehler hinaus.

4. Einem im Lendenteil quer durchschnittenen Frosch wurde die hintere Körperhälfte enthäutet, und beide Schenkel wurden auf die Zwischenwand von zwei mit *Ringer*scher Flüssigkeit gefüllte viereckige Colloidgefäße gestellt, so daß jede Pfote bis etwa zur Hälfte des Oberschenkels in die Lösung getaucht war. Einseitiger Nervus ischiadicus wurde vom Becken aus $^1/_2$ Stunde lang gereizt. Kreatingehalt des Muskels der beiden Schenkel gemessen; die erhaltenen Differenzen sind so klein, daß sie zum Teil gewiß innerhalb der Grenzen der Analysenfehler fallen.

5. An Fröschen wurde ein Nervus ischiadicus durchschnitten, dann wurden beide Schenkel oben vollständig abgeschnürt, aber so, daß in der anderen, intakten Extremität der Nervus ischiadicus außerhalb der Abschnürung verlief. In diesem Falle war der Kreatingehalt der Muskeln der ischiadicotomierten Extremität geringer als derjenige der anderen Extremität.

6. Von der enthäuteten Hinterhälfte von Fröschen wurde die eine Extremität in ein Gefäß mit *Ringer*scher Lösung, in der aber Veratrin, Nikotin, Citras coffeini zugesetzt oder das Chlornatrium durch Rhodannatrium ersetzt war. Beide Nervi ischiadici 1 Stunde lang gleichzeitig gereizt. Dabei bemerkte er, daß der Kratingehalt der Muskeln, die in der den Muskeltonus erregenden Flüssigkeit eingetaucht waren, größer war. Sonst sah er dabei, daß die Muskeln der mit Veratrin und Nikotin vergifteten Pfote nach Ablauf der Reizung einige Starre zeigten.

7. *Pekelharing*[25]) hat auch seine Muskelstoffwechselversuche auf den Menschen ausgedehnt. Er hat festgestellt, daß bei gesteigertem Muskeltonus die Tagesmenge des abgeschiedenen Kreatinins gesteigert wird. Er ließ eine Versuchsperson täglich 4 Stunden lang in militärischer strammer Haltung stehen bei fester Diät ohne Kreatin und Kreatinin, dabei bemerkte er in der Tat die Vermehrung der Kreatininmenge im Harn. Dagegen wurde bei Spaziergängen von vierstündiger Dauer die Kreatininerhöhung vermißt.

Aus dieser Untersuchung haben sie erwiesen, daß die Kreatinbildung im Muskel durch die Tonussteigerung erhöht wird.

De Boer hat dieses Ergebnis in seiner Mitteilung angeführt und behauptet, daß die Kreatinbildung im Muskel unter Herrschaft des sympathischen Nervensystems ausgeführt wird.

Jansma[16]) hat das Experiment *Pekelharings* am Frosche wiederholt und bekam dasselbe Resultat, er wollte nicht der Meinung von *Pekelharing* zustimmen, sondern hat die Annahme *Pekelharings*, daß die zweierlei Kontraktionen mit zwei verschiedenen chemischen Prozessen gepaart verlaufen, in Abrede gestellt.

Mansfeld und *Lukacs*[26]) (1915) haben an Hunden über den chemischen Tonus experimentiert. Sie haben gefunden, daß der respiratorische Stoffwechsel curare-



sierter Hunde eine Abnahme erfährt, wenn Nervus ischiadicus und Nervus femoralis durchschnitten wird. Wenn dieselben Nerven bei curaresierten Hunden durchschnitten werden, nachdem aber vorher die beiden Bauchstränge exstirpiert worden sind, so findet keine Spur einer Abnahme des respiratorischen Stoffwechsels statt. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, daß der chemische Muskeltonus durch das sympathische Nervensystem vermittelt wird, ebenso, wie es für den mechanischen Muskeltonus der Frösche von *de Boer* nachgewiesen wurde.

Mansfeld[27]) hat weiter an Fröschen folgendes Experiment angestellt. Er gab dem Frosch so viel Curare, daß der Froschmuskel gerade auf den elektrischen Reiz nicht mehr reagierte, dann hat er unter Messung der Länge von beiden Schenkeln den Nervus ischiadicus einer Seite durchtrennt; da fand er eine weitere Verlängerung des operierten Schenkels. Er hat diese Verlängerung der Schenkel auf das Verschwinden des sympathischen Tonus zurückgeführt und dabei hinzugefügt, daß bei einer zu großen Gabe von Curare diese Verlängerung vermißt wird, weil durch große Dosen von Curare wie bekannt die sympathischen Fasern ebenso gelähmt werden.

Ernst[28]) hat folgendes Experiment ausgeführt: Zuerst hat er festgestellt, daß die Reizung des Nervus ischiadicus die Verminderung des Glykogengehaltes im Hinterschenkel bewirkt. Nachdem die motorische Faser durch die Injektion von Curare gelähmt war, reizte er wieder den Nervus ischiadicus, dabei fand er keine Verminderung des Glycogengehaltes des Hinterschenkelmuskels. Daraus hat er geschlossen, daß die Reizung des Sympathicus keinen Einfluß auf den Glykogenstoffwechsel ausübt.

1916 hat *Otto Riesser*[29]) verschiedene Versuche über den Kreatingehalt des Skelettmuskels angestellt. Er hat zuerst den Durchschnittswert des Kreatingehaltes in den Muskeln berechnet. Die Injektion von Curare hat keine Verminderung des Kreatingehaltes der Muskeln hervorgebracht. Dagegen vermindert sich der Kreatingehalt nach der Durchtrennung der peripheren Nerven. Er hat dem Hunde eine Lösung von Tetrahydro-β-Naphtylamin, das angeblich die Erregung des sympathischen Zentrums im Rückenmark bewirkt, injiziert, und bemerkte dabei die Vermehrung des Kreatins in Muskeln. Bei der Adrenalininjektion sah er Tonussteigerung und Kreatinvermehrung der Muskeln. Sonst bemerkte er Vermehrung des Kreatins nach der Gabe von Coffein oder nach Kältereiz. Er behauptet daraus, daß Vorhandensein des sympathischen Tonus nicht zu bezweifeln ist.

Bürger[30]) hat weiter klinisch festgestellt, daß die Kreatinvermehrung bei den Kranken mit Tonussteigerung oder mit Muskeldegeneration niemals vermißt wird.

1920 hat *E. C. Meyer*[31]) wieder eine diesbezügliche klinische Mitteilung publiziert. Er sah Kreatininvermehrung im Harn bei Krankheiten mit Tonussteigerung oder mit Mukseldegeneration, aber in letzterem Falle dann die Verminderung des Kreatiningehaltes im Harn, wenn die Degeneration gerade im stationären Zustand bleibt.

Kuré, *Hiramatsu*, *Takagi* und *Konishi*[32]) haben 1919 an Affen die doppelte (sympathische und motorische) Innervation des Zwerchfelltonus festgestellt, natürlich wurde das Experiment ausgeführt, ohne die deutsche Literatur während des Krieges zu kennen, weil es uns unmöglich war, die betreffenden Zeitschriften zu beziehen.

Die Ergebnisse dieser Forschung wollen wir kurz resümieren. Nervus phrenicus zeigt einen eigentümlichen Bau. Diese Eigentümlichkeit des Nerven hat die Forschung des Zwerchfelltonus erleichtert. Nervus phrenicus entspringt gewöhnlich mit zwei, manchmal mit drei Wurzeln aus dem Cervicalmark, verläuft im Thorax bis zum Zwerchfell und zersplittert sich dann darauf. Während seines Verlaufes im Hals nimmt er viele sympathische Fasern von dem Ganglion cervicale



medium, inferius und Ganglion thoracale primum auf[33]). Sonst gibt es sympathische Fasern, die durch Ganglia coeliaca hindurch nach dem Zwerchfell verlaufen.

Alle anderen peripheren Nerven empfangen die sympathischen Fasern intravertebral durch die Rami communicantes hindurch, so ist es unmöglich, die sympathischen Fasern des peripheren Nerven extravertebral von den Cerebrospinalfasern zu isolieren. Weil die Cerebrospinalwurzeln des Phrenicus in seinem Ursprung bloß wenige sympathische Fasern*) enthalten, so kann man an den Wurzeln die fast reinen Cerebrospinalfasern im Phrenicus isoliert durchtrennen, ebenso kann man durch Exstirpation des Ganglion cervicale medium, inferior und Ganglion thoracale primum die sympathischen Fasern im Phrenicus vollständig isoliert ausschalten. Eben dieses Verhältnis ermöglichte es, die Bedeutung der einzelnen Nervenfasern (der cerebrospinalen und sympathischen) auf den Zwerchfelltonus isoliert zu studieren.

Kuré und seine Mitarbeiter haben zu diesem Experiment besonders die Affen bevorzugt, weil die Tonusabnahme der linken Zwerchfellhälfte bei diesem Tiere durch das graduelle Emporsteigen derselben röntgenologisch leicht festgestellt werden konnte. Unter so bequemen Umständen konnten sie die Innervation des Zwerchfelltonus genauer studieren als an den gewöhnlichen quergestreiften Muskeln. Sie bekamen folgende Ergebnisse:

1. Die Durchtrennung der Cerebrospinalwurzeln des linken Phrenicus hat gewisse Tonusherabsetzung und vollständige Unbeweglichkeit des linken Zwerchfells zur Folge. Der Hochstand infolge dieser Operation war manchmal ganz deutlich nachweisbar, aber nicht hochgradig, und mit der Zeit undeutlich.

2. Die Exstirpation des Halssympathicus oder des Bauchsympathicus oder die Ausschaltung dieser beiden bewirkt die Tonusherabsetzung des Zwerchfells, aber diese ist keineswegs hochgradig, und die Tonusherabsetzung wird im Verlauf der Zeit undeutlicher.

3. Evulsion des Phrenicus und Exstirpaton des Bauchsympathicus bewirkt die Tonusaufhebung des Zwerchfells. Durch diese Operation wird hochgradige Steigerung des linken Zwerchfells hervorgerufen, die Evulsion des Phrenicus allein verursacht manchmal hochgradiges Emporsteigen des Zwerchfells, aber nicht so konstant wie bei der Kombination mit der Exstirpation des Bauchsympathicus. *Kuré* nannte den Tonus, der durch Sympathicusfasern versorgt wird, „sympathischen Tonus", und den Tonus, der durch Cerebrospinalfasern versorgt wird, „Cerebrospinaltonus". Aus der Tatsache, daß die Ausschaltung einer Art von beiden Tonus keine hochgradige Tonusabnahme bewirkt zog er den Schluß, daß diese beiden Tonusarten bis zu einem gewissen Grade einander kompensieren. Unter dieser Annahme wollte er die schwer verständliche Tatsache erklären, daß die Ausfallserscheinung der beiden auffallend hochgradig gegen die jeder einzelnen ist.

Eine Tatsache, die mit dieser Vermutung gut in Einklang steht, wurde von *Ken Kuré, Minoru Maëda* und *Kōzō Toyama*[35]) angeführt, nämlich die Resultate der chemischen Untersuchung über den Zwerchfelltonus. Sie experimentierten an Hunden nach der Methode *Pekelharings* und kamen zu folgendem Schluß: Das Ausschalten der sympathischen Fasern und des Nervus phrenicus bewirkt die Kreatinabnahme der betreffenden Zwerchfellhälfte. Und der Grad der Kreatinabnahme ist fast gleich wie die Angabe von *Pekelharing* bei enervierten Muskeln. Die Ausrottung aller sympathischen Fasern für das Zwerchfell bewirkt auch die Verminderung des Kreatingehaltes im Zwerchfell. Beim Vergleichen der durchschnittlichen Verminderung des Kreatingehaltes nach vollständiger Ener-

*) Die Tatsache wurde durch histologische Forschung *Shimbos*[34]) vor kurzem festgestellt.

vierung (0,275 mg) mit dem Durchschnitte der Kreatinverminderung nach Enervierung der sympathischen Fasern allein (0,272 mg) bemerkte *Kuré*, daß keine deutliche Differenz nachweisbar ist. Er schloß daraus, daß der Kreatinstoffwechsel im Muskel nur durch sympathische Fasern allein beeinflußt wird. Sie beobachteten auch, daß in den ersten 3 Tagen nach der Durchschneidung der Cerebrospinalwurzel des Phrenicus die Vermehrung des Kreatingehalts der operierten Zwerchfellhälfte nachweisbar ist. Daraus wollten sie annehmen, daß diese Steigerung des Kreatingehaltes in gewissem Zusammenhang steht mit den zurückgelassenen sympathischen Fasern, und zwar wird beim Wegfall des motorischen Tonus durch das Durchschneiden der motorischen Wurzeln des Phrenicus der sympathische Tonus kompensatorisch gesteigert und dadurch Kreatinvermehrung im Zwerchfell hervorgerufen.

Diese Ergebnisse der Experimente von *Kuré* und seinen Mitarbeitern am Zwerchfell zeigen uns, daß der Zwerchfelltonus gleichzeitig von motorischen und sympathischen Fasern innerviert wird, und daß beide Tonusarten einander gut kompensieren können.

Mit Rücksicht auf die Tatsache am Zwerchfelltonus kann man wohl die komplizierten Beziehungen des Muskeltonus klarmachen. Dies möchten wir noch etwas besprechen.

Es ist sehr auffallend, daß die Autoren, die das Experiment *de Boers* bestätigen wollten (z. B. *Jansma, Kuno, Negrin Y. Lopez* und *Brücke, Dusser de Barenne*), alle die Annahme des sympathischen Tonus von *de Boer* ablehnten, obwohl einige derselben die Resultate *de Boers* teilweise bestätigen konnten, wie *Dusser de Barenne* und *Jansma*. Dagegen die Autoren, die sich mit dem Stoffwechsel des Muskels beschäftigt haben, wollten alle den sympathischen Tonus annehmen, z. B. *Mansfeld, Ernst, Otto Riesser, Bürger* und *Meyer*.

Woher kommt nun diese Kontroverse? Es kommt wohl daraus, daß *de Boer* sich hauptsächlich mit den Ausfallssymptomen des sympathischen Tonus beschäftigte, und diese Ausfallserscheinung nicht so eminent und konstant ist, als *de Boer* selbst zuerst angab. Daß es als die hauptsächliche Ursache der Ablehnung des sympathischen Tonus gewesen war, kann man wohl aus den obenerwähnten Schlußsätzen der Mitteilung von *Jansma* und *Dusser de Barenne* ersehen. *Otto Riesser* war auch auf diesen Punkt aufmerksam geworden und hat gegen die Behauptung von *Jansma* folgendes hervorgehoben: „Wir wissen über den Verlauf der sympathischen Bahn, insbesondere der Verbindung zwischen den im Gehirn liegenden Zentren und den Endorganen tatsächlich überaus wenig. Und es darf daher keineswegs als ausgeschlossen gelten, daß es außer den durch die Rami communicantes verlaufenden sympathischen Fasern auch solche gibt, die in anderen, direkten Bahnen verlaufen und die ebenfalls für den Muskeltonus in Frage kommen." Daß aber diese Vermutung nicht paßt, wird man aus der weiteren Auseinandersetzung ersehen. Gerade die Undeutlichkeit und Inkonstanz der Ausfallserscheinung des sympathischen Tonus ließen auch die Behauptung von *Langelaan* in seinem Artikel über „Motorische und sympathische Innervation des Muskeltonus" verwerfen.

Wenn man aber die Ergebnisse von *Kuré* und seinen Mitarbeitern über den Zwerchfelltonus allgemein auf die quergestreiften Muskeln überträgt, so wird es bald klar, wie solche Meinungsverschiedenheit entstanden ist. Daß der sympathische Tonus des Muskels wirklich vorhanden ist, muß man ohne Zweifel aus den Ergebnissen von Autoren schließen, die sich mit dem Stoffwechsel des Muskels beschäftigt haben. Was die Undeutlichkeit der Ausfallserscheinungen des sympathischen Tonus betrifft, so kann man wohl annehmen, daß der Ausfall des sympathischen Tonus durch Steigerung des motorischen Tonus kompensiert wird und diese Kompensation mit der Zeit vollständiger wird. *Dusser de Barenne* hat



als Grund für die Ablehnung des sympathischen Tonus die Verminderung der Hypotonie der sympathicuslosen Extremität im Laufe der Wochen hervorgehoben, nach unserer erwähnten Annahme muß diese Verminderung der Hypotonie auf die mit der Zeit vervollständigten Kompensationen des motorischen Tonus zurückgeführt werden.

Dusser de Barenne hat auch solche Kompensation schon einmal berücksichtigt, aber darum wieder verlassen, weil es ihm nicht annehmbar schien, daß zwei morphologisch und physiologisch grundverschiedene Gebilde, wie Sarkoplasma und quergestreifte Muskelsubstanz, teilweise mit derselben Funktion beauftragt sein sollten, und wie, wenn der autonome Komponent ausgefallen ist, die Funktion desselben von den cerebrospinalen Fasern übernommen werden sollte.

Wir haben aber gesehen, daß beim Zwerchfell die beiden Tonusarten einander gut kompensieren. Wenn dieselbe Tatsache bei allgemeinen willkürlichen Muskeln ebenso gilt, so kann man die Verschiedenheit der Ergebnisse der Autoren ganz klar auseinandersetzen.

So haben wir zu bestätigen versucht, daß die doppelte und einander kompensierende Innervation des Tonus bei allgemein willkürlichen Muskeln festzustellen ist. Das war nicht so einfach wie bei dem Zwerchfelltonus, weil die isolierte Durchschneidung der motorischen Fasern kaum möglich ist, wie schon oben hervorgehoben wurde. Die Ausschaltung der motorischen Fasern allein gelingt durch passende Anwendung von Kurare. Daß aber die Applikation einer übermäßigen Dose von Kurare auch die sympathischen Fasern außer Funktion bringt, wurde schon von *Mansfeld* mitgeteilt, und ist darum für unseren Zweck nicht passend, weil es unmöglich ist, die einwandfreie passende Dose für die Ausschaltung der motorischen Fasern bei einzelnen Tieren herauszufinden. Aber glücklicherweise konnten wir aus verschiedenen Experimenten und klinischen Beobachtungen schließen, daß die doppelte Innervation des Tonus auch bei allgemeinen willkürlichen Muskeln gilt.

Bevor wir auf unsere eigenen Untersuchungen eingehen, möchten wir noch auf eine Tatsache aufmerksam machen, die von *Ken Kuré* und *Masuo Shimbo*[36]) vor kurzem festgestellt wurde: „Die trophische Bedeutung des Sympathicus für das Zwerchfell." *Kuré* und *Shimbo* haben an Hunden experimentiert. Die Durchschneidung der Cerebrospinalwurzeln des Phrenicus bewirkt eine Inaktivitätsatrophie des Zwerchfellmuskels, aber keine Degeneration, während die markhaltigen Fasern im Phrenicus vollständig verschwunden sind. Dagegen die gleichzeitige Ausschaltung der cerebrospinalen Fasern mit den sympathischen Fasern bewirkt die vollständige Degeneration des Zwerchfellmuskels, so daß man keine Spur von Muskelfasern bemerkt. Die Ausschaltung der sympathischen Fasern, die durch Ganglia coeliaca nach dem Zwerchfell hinziehen, veranlaßt die Atrophie und Degeneration der Muskelfasern in Pars lumbalis; dabei sieht man neben der Atrophie deutliche Hypertrophie der einzelnen Fasern, so daß man an das mikroskopische Bild von Dystrophia musculorum progressiva erinnert wird. Sie haben daraus geschlossen, daß die sympathischen Fasern einen eigentümlichen Einfluß auf den Zwerchfellmuskel ausüben, und die Ernährung des Zwerchfellmuskels durch doppelte Innervation unterhalten wird, gerade wie der Tonus des Zwerchfellmuskels.

Ergebnisse der eigenen Untersuchungen.

A. Tierversuch.

1. Exstirpation des Bauchgrenzstranges.

a) Untersuchungsmethode und Versuchstier.

Als Versuchstier bevorzugten wir Hunde (24 im ganzen), weil dieses Tier widerstandsfähiger für die Operation ist, daneben benutzten wir auch 6 Katzen. Zuerst untersuchten wir vergleichend die Rigidität und den Patellarreflex der beiden



Hinterextremitäten. Dann wurde das Tier am Nackenfell in die Höhe gehalten und beide Hinterextremitäten verglichen, um eine etwaige Differenz der Haltung zu finden. Erst wenn kein Unterschied zwischen beiden Hinterextremitäten nachzuweisen war, benutzte man das Tier für unser Experiment. Der linke Bauchsympathicus wurde auf folgende Weise entfernt. Die Bauchwand wurde in der Mitte durchspalten, Die Eingeweide wurden auf der rechten Seite herausgezogen und mit Tuch umwickelt. Von der Wirbelsäule wurde das Peritoneum parietale gespalten, dann der linke Bauchsympathicus lospräpariert und exstirpiert. So gelang es uns, den Grenzstrang an einer Seite wegzunehmen. Wir haben am Hunde gewöhnlich 9—10 Ganglien exstirpiert, dabei bemerkten wir ziemlich viele Anastomosen zwischen den beiderseitigen Grenzsträngen, die besonders im caudalen Abschnitt dichter waren. Bei der Katze war die Zahl der Ganglien geringer. Nach der Exstirpation des linken Grenzstranges wurden die Eingeweide reponiert und die Bauchwände zugenäht. Die Operation erfolgte unter aseptischen Kautelen und Morphium-Äthernarkose. Die Rigidität der Hinterextremitäten wurde durch passive Bewegung in der Rückenlage geprüft, unter Berücksichtigung der willkürlichen Abwehrbewegung des Tieres. Der Patellarreflex wurde auch in der Rückenlage untersucht, dabei gab man besonders darauf acht, die Beugung der beiden Kniegelenke gleichzuhalten. Außer der Ausdehnung der Bewegung des Unterschenkels wurde auch die Promptheit der Reaktion dabei berücksichtigt, weil es uns schien, daß diese Promptheit der Reflexe durch die Operation stark beeinflußt wird.

Kreatingehalt des Muskels, als Kreatinin bestimmt nach der Methode von *Baumann*[37]). Die betreffenden Muskeln wurden fein maceriert, Fett und Bindegewebe weggeschafft. Davon wurden ca. 5 g Muskeln abgewogen. Dazu wurde 2,5 mal so große 5-N-Schwefelsäure zugesetzt, unter Vermeidung von Eindampfen im Wasserbade mit Glocken 3 Stunden lang gekocht, während dieses Kochens wurde das Fleisch mehrmals geschüttelt, damit das Kreatin vollständig in Lösung übergehen kann. Nach Abkühlung wurde auf 50 ccm verdünnt und mit trockenem Filtrierpapier abfiltriert. Vom Filtrate wurden 2 ccm abgemessen. Die Acidität der Lösung wurde größtenteils durch 10 proz. Natronlauge neutralisiert und dann mit gesättigter Pikrinsäurelösung auf 50 ccm gestellt, das Eiweiß wurde dadurch gefällt. Vom Filtrat wurden 25 ccm abgemessen und 6 ccm 10 proz. Natronlauge zugesetzt. Die Lösung wurde auf bestimmtes Volum (50 ccm oder 100 ccm) verdünnt, diese Verdünnung wurde so gewählt, daß die Ablesung vom Colorimeter gerade um 8 Grade herumgestellt wird. Es wurde nach der *Folin*schen Methode gemessen. Der Wassergehalt der einzelnen Muskeln wurde gleichzeitig gemessen und dadurch das Resultat des Kreatingehalts korrigiert.

b) Veränderungen bei physikalischer Untersuchung. (Hierzu Tafel 1 und 2.)

Wir konnten bei operierten 6 Katzen die Ergebnisse von *de Boer* im ganzen bestätigen. So haben wir beim Halten am Nackenfell gesehen, daß die linke Hinterextremität gestreckter als die rechte hinunterhing. Die Rigidität für passive Bewegung war an der Hinterextremität der operierten Seite herabgesetzt. Aber über den Patellarreflex machten wir eine etwas andere Beobachtung. Bei der Beobachtung der Patellarreflexe gingen wir immer so voran, daß wir beim Beklopfen der Sehnen minimale, dann mäßige, endlich maximale Kraft benützten. Den Patellarreflex der operierten Seite konnte man nicht mit minimalem Reiz hervorrufen, der für Auslösung des rechten Patellarreflexes genügend war. Mit mäßiger Kraft beklopft reagiert der gesunde Schenkel prompt, während der operierte Schenkel nach einer Latenzzeit mit Kontraktion antwortete. Bei starkem Beklopfen sah man aber ausgiebige Bewegung an dem operierten Schenkel, wie *de Boer* beobachtete. Von diesem Resultate behaupten wir, daß der Patellarreflex in der operierten Seite



herabgesetzt ist. Über die Abneigung des Schwanzes konnten wir nichts sagen, weil unsere operierten Katzen kurzschwänzig waren. Verlängerung des Hinterschenkels in der operierten Seite wurde nach einigen Tagen undeutlich.

Wir haben aber hauptsächlich an Hunden (24 Fälle) experimentiert. Beim Hunde bemerkte man auch beim Hängen am Nacken manchmal das Hinunterstrecken des Schenkels der operierten Seite. Aber diese Erscheinung trat nicht konstant auf. Über die Neigung des Schwanzes kann man nichts Bestimmtes sagen. Der Widerstand bei passiver Bewegung war immer herabgesetzt, aber nicht hochgradig, und je nach den Fällen von verschiedenem Grade; an einem Falle haben wir hochgradige Herabsetzung des Widerstandes bemerkt.

Die Herabsetzung des Patellarreflexes wurde an allen 24 Fällen beobachtet. Unter anderen war die Herabsetzung des Patellarreflexes an 9 Fällen hochgradig, in einem extremen Falle konnte man den Patellarreflex überhaupt nicht konstatieren. Diese Herabsetzung des Patellarreflexes erschien bald nach der Operation, manchmal wurde die Herabsetzung nach einer Woche erst deutlicher, seltener wurde auch beobachtet, daß die einmal nach gewissem Zeitraume erst gesteigerte Herabsetzung des Patellarreflexes wieder im weiteren Verlaufe undeutlich wurde. Solche Verhältnisse kann man gut aus Tafel 1 und 2 eruieren.

Bei der Untersuchung des Patellarreflexes bemerkten wir, daß die Herabsetzung desselben nicht nur durch die Schwäche der Kontraktion des Musculus quadirceps, sondern auch dadurch geäußert wird, daß beim Beklopfen der Sehne die Kontraktion des Musculus quadriceps in der operierten Seite nach gewisser Latenzzeit hervorgerufen wird, während in der nicht operierten Seite der Musculus quadriceps auf das Beklopfen ganz prompt reagiert.

c) Veränderungen durch chemische Untersuchung. (Hierzu Tafel 3.)

Die Katzen und Hunde, deren linker Grenzstrang exstirpiert war, wurden von 3 Stunden bis zu 1 Monat danach getötet (Katze Nr. 3 und Hunde Nr. 81, Nr. 100, Nr. 113, Nr. 140 wurden tot gefunden) und der Kreatingehalt der verschiedenen Muskeln gemessen. Zur Messung bevorzugten wir besonders Musculus triceps (an dem durch unsere Operation keine Differenz zwischen beiden Körperhälften zu erwarten war), Rückenmuskel (besonders Lendenteil), Musculus quadriceps femoris, Musculus gastrocnemius. an denen natürlich die Verminderung des Kreatingehaltes in der linken Körperhälfte zu erwarten war.

An 3 Katzen fand man deutliche Verminderung des Kreatingehaltes des linken Musculus quadriceps femoris und des Musculus gastrocnemius, während am M. triceps nur geringe Differenz konstatierbar war, die innerhalb der Analysenfehlergrenzen fällt. Auf Genaueres möchten wir in Tabelle 3 hinweisen. Bei Katzen konnte man am Rückenmuskel keine bedeutende Differenz feststellen, während man an Hunden solche doch wahrnehmen konnte.

In 5 Fällen (Nr. 100, Nr. 114, Nr. 55, Nr. 124, Nr. 163) unter 10 Untersuchungen am Hunde konnte man die Verminderung des Kreatingehaltes am Rückenmuskel, Musculus quadiceps femoris und Musculus gastrocnemius konstatieren. Man konnte aber an Nr. 81 und Nr. 75 keine Verminderung des Kreatingehaltes der linken Rückenmuskeln sehen, sondern eine gewisse Vermehrung desselben. Am Hunde Nr. 122 sah man die Vermehrung des Kreatingehaltes im linken Quadriceps. Am Hunde Nr. 113 sah man an den Rückenmuskeln geringe Vermehrung des Kreatingehaltes und am Quadriceps und Gastrocnemius keine Verminderung desselben, aber die Differenzen fallen in die Fehlergrenzen der Analyse.

Im ganzen sah man aber die Kreatinabnahme der Muskeln, deren Sympathicus ausgerottet war, obwohl in einzelnen Muskeln manchmal unerwarteter Erfolg erhalten wurde.



Es ist bemerkenswert, daß der Musculus gastrocnemius in diesem Verhältnis immer konstante Verminderung des Kreatingehaltes in der operierten Seite zeigte, während die Rückenmuskeln am häufigsten umgekehrten Erfolg zeigten und Musculus quadriceps femoris in diesem Punkte Mittelstelle nimmt.

Wir haben bei der Exstirpation des linken Grenzstranges immer bemerkt, daß zwischen den beiderseitigen Grenzsträngen zahlreiche Anastomosen bestehen. Es ist natürlich möglich, daß die Muskeln einer Körperhälfte auch von dem Sympathicus der anderen Seite versorgt sind, und daß gerade solches Verhältnis die Resultate der Kreatinbestimmung unsicher gemacht hat. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die Muskeln, die gerade mehr Kreatin enthalten, solches umgekehrtes Resultat betreffs des Kreatingehaltes zeigten, und Musculus gastrocnemius, der relativ wenig Kreatin enthielt, konstantes Resultat gezeigt hat, weil es höchst wahrscheinlich ist, daß die erstgenannten Muskeln, die mehr sympathische Fasern erhalten, mehr von beiden Grenzsträngen abhängig sind. Unter solcher Vorstellung kann man die Verminderung des Kreatingehaltes an Muskeln der nicht operierten Seite annehmen, was natürlich das Resultat solcher Untersuchung undeutlich macht.

2. *Ausschaltung des motorischen Zentrums in der Großhirnrinde.*

a) Untersuchungsmethode und Versuchstiere.

Als Versuchstiere wurden 5 Affen und 24 Hunde benutzt.

Wir haben zuerst nach der klinischen Tatsache geprüft, durch Injektion von Paraffin oder Silbernitratlösung in der Carotis die Embolie von Hirnarterien zu bilden und damit die zentrale Lähmung zu studieren. Diese Versuche waren vergebens, weil durch solche Embolie eine deutliche Hemiplegie beim Hunde nicht hervorgerufen werden konnte, und wenn es auch gelang, so dauerte die Hemiplegie nicht länger als ein paar Tage.

Wir haben daher in der Schläfengegend den Schädel des Tieres trepaniert, nachdem wir den Musculus temporalis abgelöst und das Periost entfernt haben.

In früheren Operationen haben wir das ganze motorische Zentrum der Extremitäten, besonders der Hinterextremität, zerstört und ausgekratzt. Aber die Operation war ziemlich blutig, und das Tier erlag meist nach mehreren Tagen der Schwäche, so haben wir später ein kleines Loch von unter 1 cm Durchmesser an der Schläfengegend gebohrt, von dieser Stelle wurde die rechtwinklig gekrümmte starke Nadel eingestochen und die Nadel so umgedreht, daß die Verbindung zwischen Rindenzentrum und Zentralganglien durchgetrennt wird. Durch diese letzte Methode konnten wir eine genügende zentrale Lähmung der Extremität in der entgegengesetzten Seite hervorrufen, ohne große Blutung und Herunterkommen des Tieres zu verursachen.

Das Tier wurde nach der Lösung vom Operationstisch genau untersucht, besonders über die Rigidität und den Patellarreflex.

Für chemische Untersuchung präparierte man hauptsächlich beiderseitige Musculus triceps brachii, Musculus quadriceps, Musculus gastrocnemius und Rückenmuskeln (besonders der Lendenteile). Nach der schon beschriebenen Methode wurde der Kreatingehalt dieser Muskeln bestimmt.

b) Veränderungen bei physikalischer Untersuchung. (Hierzu Tafel 4 und 5.)



Die Veränderungen, die direkt nach der Operation beobachtet werden, sind nach der Affektion der Operation und je nach dem Individuum sehr verschieden. Man sah manchmal nach der Ausschaltung des rechten motorischen Rindenzentrums deutliche Rigiditätssteigerung der Extremität der linken Seite, dabei bemerkte man gleichzeitig die Steigerung des linken Patellarreflexes. Solche Rigi-

ditätssteigerung beobachteten wir am deutlichsten an dem Affen Nr. 3 und am Hunde Nr. 106. In der Hälfte der Fälle sahen wir dagegen ganz schlaffe Extremitäten, gerade wie nach dem Insult der Hirnblutung beim Menschen. Dabei war der Patellarreflex beiderseits herabgesetzt oder verschwunden, nur selten ist er deutlich gesteigert, wie beim Hunde Nr. 89 und bei dem Affen Nr. 2 beobachtet wurde. Diese Erscheinung geht nach einem halben Tage zum nächsten Stadium über. In diesem sah man immer eine Steigerung des Patellarreflexes und der Rigidität der gelähmten Extremität. Solche Rigiditäts- und Reflexsteigerung nahm meist mit der Zeit zu, nur bei einigen Tieren blieben die Grade der Rigidität und der Reflexsteigerung von Anfang bis Ende unverändert. Die Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen besserten sich mit der Zeit, blieben aber nach geraumer Zeit in gewissem Maße zurück. Beim Hängen am Nacken bemerkte man, daß das gelähmte Bein nach vorn gestreckt ist. Genaues über die Veränderung der Rigidität und den Patellarreflex kann man aus den Tafeln 4 und 5 sehen.

c) Veränderung bei chemischer Untersuchung. (Hierzu Tafel 6.)

Die Tiere wurden meist zwischen 2 Stunden und 4 Monaten getötet, die anderen wenigen wurden erst nach dem natürlichen Tode chemisch untersucht.

An 7 unter 11 Fällen konstatierte man die Vermehrung des Kreatingehaltes in allen untersuchten Muskeln der gelähmten Seite. Nur an 4 Tieren bekam man nicht übereinstimmende Resultate. So wurde am Hunde Nr. 106 im Musculus gastrocnemius, am Hunde Nr. 52 im Musculus quadriceps, am Affen Nr. 1 im Musculus triceps und im Musculus quadriceps und im Musculus gastrocnemius die Verminderung des Kreatingehaltes beobachtet, wie in Tafel 6 zu sehen ist. Diese Verminderung ist beim Hunde nicht so groß, so daß man sie als Analysenfehler ansehen kann, also kann man möglicherweise nur sagen, daß hier eine Vermehrung des Kreatins vermißt wurde. Aber die Verminderung des Kreatingehaltes der Muskeln an Affen war so groß, daß man es nicht als Analysenfehler vernachlässigen kann: diese Verminderung war sogar größer als die Verminderung des Kreatingehaltes nach der Grenzstrangexstirpation. Hier muß man aber berücksichtigen, daß die Atrophie an diesen Muskeln sehr auffallend war, während man bei der entsprechenden Extremität die Rigidität und den Patellarreflex äußerst gesteigert fand. Von dieser letzten Tatsache muß man die Verminderung des Kreatingehaltes der betreffenden Muskeln so deuten, daß die Vermehrung des Kreatins infolge der Operation durch Verminderung des Kreatingehaltes bei starker Muskelatrophie ganz verdeckt ist. Ganz dieselbe Erscheinung haben wir auch am Hunde beobachtet. Hund Nr. 111, der 14 Tage nach der Hirnrindenoperation hochgradige halbseitige Muskelatrophie mit gesteigerter Rigidität und Sehnenreflex gezeigt hatte, wurde getötet und der Kreatingehalt der Muskeln gemessen. Da konstatierte man Verminderung des Kreatingehaltes der gelähmten Muskeln; die Tatsache muß man auch dadurch erklären, daß die starke Atrophie des Muskels den Kreatingehalt desselben wesentlich herabgesetzt hat. Die Zahlen dieser Untersuchung sind auch in Tabelle 6 wiedergegeben.

3. Ausschaltung des motorischen Zentrums in der Großhirnrinde und die nachfolgende Exstirpation des Bauchgrenzstranges der gelähmten Seite.

a) Untersuchungsmethodeu und Versuchstiere.

Als Versuchstiere nahm man 4 Hunde und 2 Affen.

Wir haben Tiere ausgewählt, an denen die Muskelrigidität und der Patellarreflex in der gelähmten Seite stark gesteigert war. exstirpierten diesen Tieren den Grenzstrang der betreffenden Seite vollständig, und beobachteten die Folge der letzten Operation in bezug auf Rigidität und Patellarreflex.



b) Veränderungen bei physikalischer Untersuchung. (Hierzu Tafel 7.)

Die Steigerung der Muskelrigidität, die durch Hirnrindenoperation in der gelähmten Extremität hervorgerufen war, verschwand durch die Exstirpation des Grenzstranges fast vollständig, so daß man bei der passiven Bewegung beider Hinterextremitäten kaum einen Unterschied feststellen konnte. Manchmal sah man geringeren Widerstand nach der letzten Operation, was aber nach mehreren Tagen auch undeutlich wurde. Was die Steigerung des Patellarreflexes am gelähmten Bein betrifft, so bemerkte man an einem Hunde nach Exstirpation des Grenzstranges die Herabsetzung des Patellarreflexes gegenüber dem nicht gelähmten Bein, an einem anderen Hunde zuerst noch etwaige Steigerung, die am nächsten Tage vollständig verschwand und in den nächsten Tagen noch etwas weiter herabging. Nach langen Tagen wurden in jedem Falle beide Patellarreflexe fast gleich. An einem Affen war die Rigidität und der Patellarreflex durch die Grenzstrangexstirpation herabgesetzt gegenüber der anderen Seite, nach mehreren Tagen waren die Grade beiderseits fast gleich.

Die Extremitäten der gelähmten Seite zeigten an diesem Affen nach der zweiten Operation eine auffallend deutliche Atrophie, die natürlich nach der ersten Operation schon mäßig entwickelt war. Genaues über die Veränderung nach der zweiten Operation in den einzelnen Fällen ist aus Tafel 7 ersichtlich.

4. Adrenalininjektion.

Bei der Untersuchung des sympathischen Tonus ist es von besonderer Wichtigkeit, den Einfluß der Adrenalininjektion an gesunden und operierten Tieren zu beobachten, weil das Adrenalin ein Gift ist, welches im allgemeinen die sympathischen Endigungen in Erregung bringt und so den sympathischen Tonus steigern muß, wenn er überhaupt vorhanden ist.

a) Adrenalininjektion an gesunden Tieren.

Wir injizierten einem gesunden Tiere von 9 kg 0,5 ccm von 1 prom. Adrenalinlösung subcutan, das Tier wurde nach der Injektion unruhig, die Rigidität der Extremitäten und der Patellarreflex wurden gesteigert. Wenn zu viel Adrenalin (über 10 ccm) injiziert wird, so beobachtet man dagegen Abgeschlagenheit des Tieres, der Patellarreflex ist dabei nicht gesteigert.

An einem Hunde von 9 kg haben wir den Stoffwechselversuch auf Kreatin ausgeführt.

Dem Hunde wurde an einem Tage 100 g Reis, 50 g konserviertes Fleisch, 30 g Fett, 1 g Kochsalz gegeben; nachdem das Stoffwechselgleichgewicht erreicht war, führte man Adrenalininjektion aus. Im Gleichgewichtszustand betrug der Gesamtstickstoff im Tagesharn 2,0 g, Kreatinin 0,308 g und Gesamtkreatinin 0,325 g im Tagesharn. 0,5 ccm von 1 promill. Adrenalinlösung 2 Uhr nachmittags injiziert. An demselben Tage vermehrte sich das Kreatinin auf 0,312 g, Gesamtkreatinin auf 0,340 g. Am nächsten Tage vermehrte sich das Kreatinin auf 0,360 g, Gesamtkreatinin 0,388 g, wähernd der Gesamtstickstoff auf 0,168 g reduziert war. Nach mehreren Tagen wurde 1 ccm von 10 proz. Coffein natriobenzoicum um 2 Uhr nachmittags injiziert. Am nächsten Tage Kreatinin 0,324 g, Gesamtkreatinin 0,336 g, also die Kreatininausscheidung ist etwas vermehrt. Nach 3 Tagen wurde 1 ccm Adrenalin um 2 Uhr nachmittags injiziert, an demselben Tage betrug das Kreatinin 0,301 g, Gesamtkreatinin 0,320 g, am nächsten Tage Kreatinin 0,370 g, Gesamtkreatinin 0,390 g, während der Gesamtstickstoff auf 1,92% gesunken war. Dieser Versuch zeigt, daß durch Adrenalininjektion das Gesamtkreatinin im Harn vermehrt wird, was auf Steigerung des sympathischen Tonus zurückzuführen ist, weil dabei der Gesamtstickstoff im Harn im Gegenteil



gesunken und keine deutliche Fiebersteigerung nachweisbar war. Coffein natriobenzoicum übte nur geringen Einfluß auf den Muskeltonus aus.

b) Adrenalininjektion nach der Exstirpation des Grenzstranges. (Hierzu Tafel 8.)

An vier Hunden, an denen der linke Bauchgrenzstrang vorher schon exstirpiert und infolge dieser Operation die Rigidität und der Patellarreflex der linken Hinterextremität herabgesetzt war, haben wir 1 ccm von 1 promill. Adrenalinlösung subcutan injiziert. 30 Minuten nach der Injektion bemerkte man schon die Steigerung des Patellarreflexes und die Zunahme der Rigidität der linken Hinterextremität. Dabei war es auffallend, daß die Rigidität und der Patellarreflex der linken Hinterextremität deutlich stärker war als der rechten Extremität, also der Tonus der Hinterextremität in der operierten Seite war gesteigert gegenüber dem der gesunden Seite. Die Steigerung des Tonus in der operierten Seite dauerte merkwürdigerweise gewöhnlich ein paar Tage, wenigstens 16 Stunden. An einem Tiere, welches 20 Stunden nach der Adrenalininjektion zugrunde ging, untersuchten wir den Kreatingehalt der Hinterextremitätsmuskeln. Dabei sah man keine bedeutende Differenz zwischen beiden Beinen; daraus kann man natürlich schließen, daß das Adrenalin bis zu dieser Zeit seine Wirkung noch auf die sympathische Endigung in den Muskeln der Hinterextremitität ausübte. Warum der Tonus der Hinterextremität der operierten Seite gegenüber dem in der gesunden Seite gesteigert ist, werden wir später bei der Besprechung der Ergebnisse wieder berühren. Kurz gesagt, denken wir uns die Sache so, daß der Tonus der linken Hinterextremität darum gesteigert ist, weil der motorische Tonus im Rückenmark kompensatorisch gesteigert war, um den Ausfall des sympathischen Tonus infolge Grenzstrangexstirpation zu ersetzen, und hier bei der Adrenalininjektion unabhängig von dieser kompensatorischen Steigerung des motorischen Tonus die sympathische Endigung im Muskel dadurch stark erregt wird. Für Genaueres möchten wir auf Tafel 8 hinweisen.

Am Hunde Nr. 121 waren beide Patellarreflexe nach der Exstirpation des linken Grenzstranges herabgesetzt; während die Rigidität nur am linken Bein vermindert war bei diesem Tiere, konnte man keine Steigerung der beiden Patellarreflexe konstatieren, während die Rigidität im linken Bein deutlich gesteigert war. Hierfür haben wir keine passende Erklärung.

5. *Vergleichung des Kreatingehaltes in verschiedenen Körpermuskeln.* (Hierzu Tafel 9, 10, 11 und 12.)

Hierzu benützte man 6 Kaninchen, 15 Hunde, 5 Affen und 7 Menschenleichen.

Die Kaninchen und Hunde wurden alle für diesen Zweck getötet. Was die Affen betrifft, so hat man ein unoperiertes Tier und drei schon für andere Zwecke operierte Tiere angewandt, natürlich bei letzteren Fällen darauf acht gegeben, die gesunde Körperhälfte dazu zu verwerten. So z. B. bei einem Affen, welchem die rechte Großhirnrinde operiert war, benützte man bloß die Muskeln in der rechten Körperhälfte, bei einem Affen, welchem der linke Halssympathicus und linke Bauchsympathicus exstirpiert waren, benützte man nur die Muskeln in der rechten Körperhälfte. Was die Menschenleichen betrifft, so wurden nur frische Leichen dazu genommen, an welchen eine Krankheit der Muskeln nicht nachweisbar war. Weil beim Menschen vor dem Tode manchmal starkes marantisches Ödem vorkommt und den Kreatingehalt des Muskels beträchtlich beeinflußt, so wurden solche Leichen auch verworfen.

Pekelharing und *Hoogenhuyze* haben angegeben, daß der Unterschied in Kreatingehalt der weißen und roten Muskeln ziemlich beträchtlich ist, aber sie haben die Verteilung des Kreatins auf die einzelnen Skelettmuskeln nicht weiter



untersucht. Was für eine Bedeutung der Kreatingehalt des Muskels hat, besonders, wenn er in einzelnen Muskeln beträchtlich variiert, hat noch niemand beantwortet. Wir sind von der Frage ausgegangen, ob der Kreatingehalt mit dem sympathischen Tonus etwas zu tun habe. So haben wir die Kreatinmenge der einzelnen Muskeln gemessen.

Es ist klar, daß die Körperhaltung durch den Tonus gewisser Körpermuskeln erhalten wird, so z. B. beim Stehen des Menschen müssen die Rückenmuskeln, die Muskeln des Beckengürtels, Halsmuskeln und Musculus quadriceps femoris in gewissem Grade gespannt bleiben, damit der Körper nicht zusammenfalle. Trotzdem ist es klar, daß diese Muskeln beim Stehen nicht im willkürlichen Kontraktionszustand sich befinden. So muß man wohl annehmen, daß die Muskeln in einem tonischen Zustand bleiben. Es scheint uns, daß dabei auch der sympathische Tonus mitwirkt. Es gibt andererseits Muskeln, die an der gewöhnlichen Haltung des Körpers sich nicht beteiligen, wie z. B. die Kleinhandmuskeln.

Unter solcher Annahme ist es möglich, daß die Kleinhandmuskeln weniger Kreatin enthalten als die Rückenmuskeln und Beckengürtelmuskeln.

Um diese festzustellen, haben wir unternommen, den Kreatingehalt der verschiedenen Muskeln zu bestimmen.

Die Ergebnisse der Messung sind in den Tabellen IX, X, XI und XII genau ersichtlich. Hier wollen wir nur einige wichtige Resultate berühren. An Kaninchenmuskeln sieht man, daß der Musculus quadriceps und die Rückenmuskeln den größten Kreatingehalt zeigen, und der Musculus gastrocnemins und der Musculus flexor digitorum communis des Hinterbeins den kleinsten Kreatingehalt. Die Kleinhandmuskeln konnte man an diesem Tiere nicht untersuchen. Der Durchschnitt des Kreatingehaltes der gemessenen Muskeln zeigt zwischen den einzelnen Tieren nur relativ geringe Unterschiede (hierzu Tab. X).

Wir haben an 15 Hunden den Kreatingehalt der einzelnen Muskeln untersucht. Am Hunde ist der Kreatingehalt des Nackenmuskels am größten, dem folgt der der Rückenmuskeln und des Musculus quadriceps und des Musculus triceps. Musculus gastrocnemius und Musculus flexor digitorum communis des Beines enthalten am wenigsten Kreatin. (Tafel 9.)

Der Durchschnitt des Kreatingehaltes der gemessenen Muskeln zeigt ziemlich große Differenz zwischen einzelnen Tieren. Und der durchschnittliche Kreatingehalt des Muskels ist beim Hunde etwas kleiner als beim Kaninchen.

Auch an fünf Affen wurde der Kreatingehalt bestimmt; der Musculus quadriceps enthält die größte Kreatinmenge, dem folgen die Rückenmuskeln und Musculus flexor digitorum communis des Armes. Die Kleinhandmuskeln zeigen auffallend kleinen Kreatingehalt, nämlich weniger als die Hälfte des Kreatingehaltes von Musculus quadriceps. (Hierzu Tafel 11.)

Musculus gastrocnemius enthält relativ größere Kreatinmengen als bei anderen Tieren. Die Differenz des Kreatingehaltes zwischen einzelnen Tieren war größer als bei anderen Tieren.

Aus diesem Resultate wird man ersehen, daß bei allen drei Tierarten die großen Muskeln, die dem Körperstamme näher stehen, mehr Kreatin enthalten als die Muskeln, die in peripheren Teilen der Extremitäten lokalisieren, wie Musculus gastrocnemius und Musculus flexor digitorum communis. Am Affen enthalten die Kleinhandmuskeln die kleinste Kreatinmenge. Diese Ergebnisse zeigen uns, daß die Muskeln, die für die Körperhaltung tätig sind, mehr Kreatin enthalten als die Muskeln, die für die Körperhaltung belanglos sind. Am Affen enthalten Musculus quadriceps und Musculus flexor digitorum communis relativ mehr Kreatin als bei anderen Tieren. Es ist möglich, daß dies daher kommt, daß beim Affen auch solche Muskeln für die Haltung des Körpers nicht belanglos sind, indem er manchmal mit Händen und Füßen an einem Gegenstand hängen zu bleiben pflegt.



An menschlichen Leichen haben wir vom denselben Gesichtspunkt aus den Kreatingehalt der Muskeln gemessen, und bekamen fast ähnliches Resultat (Tafel 12). Besonders war der Kreatingehalt der Kleinhandmuskeln, wie erwähnt, sehr klein, aber gleichzeitig kam die unerwartete Tatsache vor, daß die Rückenmuskeln auch kleinen Kreatingehalt zeigten. Wir glauben, daß dies wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Muskeln des Menschen bei längerem Krankenlager von einer gewissen Veränderung befallen werden, besonders in tonischer Beziehung, weil der Kranke meist schon lange passive Rückenlage eingenommen hat und infolgedessen die Rückenmuskeln besonders tonuslos und atrophisch geworden sind, während er die Hände noch später zu brauchen pflegt. In der Tat haben wir an einem Affen gesehen, der infolge der Großhirnoperation eine Woche lang in passiver Rückenlage lag, daß besonders die Rückenmuskeln von hochgradiger Atrophie befallen wurden, so daß man keinen Muskel für die Kreatinmessung lospräparieren konnte. Daß die erwähnte Vermutung zutrifft, zeigt auch die Tatsache, daß an einer Leiche mit meningealer Form der Miliartuberkulose, die nach einer Woche des Krankheitsausbruches erlag und vor dem Tode deutliche Nackenstarre zeigte, ein relativ großer Kreatingehalt der Rückenmuskeln festgestellt wurde. An menschlichen Leichen zeigt der Musculus gastrocnemius fast immer kleinen Kreatingehalt. Hier möchten wir auch hervorheben, daß die Muskeln der Kinderleichen weniger Kreatin enthalten als solche von Erwachsenen; es ist andererseits bekannt, daß das Kind weniger Muskeltonus im Leben zeigt als der Erwachsene.

W. Denis[38]), der am Musculus ileopsoas der Menschenleiche den Kreatingehalt gemessen hat, gab folgendes an. An der Leiche der Leute, die an chronischer Krankheit gestorben waren, war der Kreatingehalt des Muskels vermindert, dagegen an den an akuter Krankheit Gestorbenen war der Kreatingehalt nicht vermindert, aber an den an Septikämie Gestorbenen ist der Kreatingehalt bedeutend herabgesetzt. Der Kreatingehalt des Muskels der Kinderleiche ist bedeutend kleiner als der der Leiche von Erwachsenen. Diese Ergebnisse stimmen in verschiedenen Punkten mit unserem oben erwähnten Resultate.

6. *Verschiedene Muskelstarren und sympathischer Tonus.*

Man zweifelt wohl nicht, daß verschiedene Muskelstarren, z. B. Enthirnungsstarre, Strychninvergiftung, Tetanus jede für sich eine besondere Entstehungsweise haben. Wir wollten den Zusammenhang der einzelnen Starre mit dem sympathischen und motorischen Tonus studieren und haben schon einiges Resultat darüber erhalten, aber die Forschung ist noch lange nicht vollendet. So wollen wir dieses Ergebnis in einer späteren Mitteilung beschreiben. Nur möchten wir betonen, daß Tetanus in einem etwas näheren Zusammenhang steht mit dem sympathischen Tonus, während die Enthirnungsstarre und Strychnintetanus ganz andere Entstehungsweise zeigen.

7. *Zusammenfassende Besprechung der experimentellen Ergebnisse.*

In Rücksicht auf die Ergebnisse der chemischen Untersuchung des Muskeltonus von *Pekelharing* und der anderen, besonders auf die Ergebnisse *Kurés* über den Zwerchfelltonus ist es sehr wahrscheinlich, daß die Verminderung des Kreatingehaltes in Muskeln der Hinterextremität und der Lendenmuskeln nach der Exstirpation des entsprechenden Bauchsympathicus durch die Herabsetzung des sympathischen Muskeltonus verursacht ist. Dieser Schluß ist desto wahr-



scheinlicher, weil einerseits die Verminderung des Kreatingehaltes durch die Adrenalininjektion verschwand, die pharmakologisch die Erregung der sympathischen Endigung bewirken sollte, anderseits solche Abnahme des Kreatingehaltes der Muskeln von den physikalischen Zeichen der Tonusabnahme begleitet war. Der Einwand, daß die Kreatinabnahme durch die infolge der Grenzstrangexstirpation auftretende Gefäßlähmung hervorgerufen werde, wurde seit *Pekelharings* Mitteilung von seinen Gegnern hervorgehoben; dafür spricht scheinbar die Tatsache, daß nach der Adrenalininjektion, die die Gefäßkontraktion bewirkt, die Kreatinabnahme im Muskel verschwunden war. Daß es aber in der Tat nicht gilt, kann man aus den Ergebnissen *Kuré*, *Maëda* und *Toyamas* ersehen, was sie seiner Zeit in einer diesbezüglichen Mitteilung diskutiert haben.

Durch das Ausschalten des motorischen Zentrums der Großhirnrinde wird die Kreatinzunahme in Muskeln der entgegengesetzten Seite hervorgerufen. Die Vermehrung des Kreatingehaltes soll hier durch die Steigerung des sympathischen Tonus infolge der Operation verursacht sein. Daß die Zerstörung der Pyramidenbahn die Tonussteigerung der gelähmten Extremitäten hervorzurufen pflegt, ist eine bekannte klinische Tatsache, und solche Tonussteigerung in gelähmten Extremitäten haben wir bei unserem Tierversuch beobachtet. Daß die Tonussteigerung des Muskels die Kreatinzunahme in demselben hervorruft, ist von *Pekelharing*, *Otto Riesser* und anderen festgestellt. Daß der Tonus, der den Stoffwechsel des Kreatins direkt beeinflußt, von sympathischer Natur ist, ist von *Kuré, Maëda und Toyama* klargestellt. Sonst ist von uns experimentell festgestellt, daß die Tonussteigerung in gelähmter Hinterextremität nach dem Ausschalten des motorischen Zentrums in der Großhirnrinde durch Exstirpation des Grenzstranges der entsprechenden Seite fast vollständig verschwindet. Aus den erwähnten Tatsachen kann man wohl schließen, daß das Ausschalten des motorischen Zentrums in der Großhirnrinde die Steigerung des sympatischen Tonus in den gelähmten Extremitäten hervorruft.

Wie ist es aber mit dem motorischen Tonus bei zentraler Lähmung? Darüber wissen wir sehr wenig. Es scheint uns aber, daß dabei der motorische Tonus trotz der Lähmung normalerweise beibehalten wird und zusammen mit der Steigerung des sympathischen Tonus die deutliche Tonussteigerung der gelähmten Extremitäten hervorruft. Daß die motorischen Ganglienzellen im Vorderhorn des Rückenmarkes nach der Isolierung von höheren Zentren den motorischen Tonus erhalten können, wird man aus folgender Tatsache ersehen. Wenn man dem Tiere, an dem der Tonus der linken Hinterextremität durch Rindenoperation gesteigert war, den linken Grenzstrang exstirpiert, so sieht man da nicht eine totale Atonie, sondern mäßigen Tonus wie an der



gesunden Hinterextremität. So muß man annehmen, daß das motorische Zentrum im Rückenmarke nach der Isolierung vom höheren Zentrum nicht nur seinen normalen Tonus behielt, sondern auch beim Ausfall des sympathischen Tonus kompensatorische Steigerung ausführen kann. Ob bei zentraler Lähmung der motorische Tonus gleichzeitig mit dem sympathischen Tonus gesteigert ist, darüber haben wir leider keinen Anhaltspunkt.

Wir werden weiter die einzelnen Tatsachen der Tonusveränderung besprechen.

Nach der Exstirpation des linken Grenzstranges sah man gewisse Herabsetzung des Tonus der linken Hinterextremität, und zwar die Herabsetzung des Patellarreflexes und die Abnahme der Rigidität. Diese Tonusherabsetzung ist höchstwahrscheinlich sympathischer Natur, weil erstens diese Tonusabnahme von der Exstirpation des linken Bauchstranges resultiert, zweitens gleichzeitig mit dieser Tonusabnahme die Verminderung des Kreatingehaltes in den betreffenden Muskeln nachweisbar war, drittens die Tonusherabsetzung durch Adrenalininjektion verschwunden war oder ja sogar umgekehrt die Tonussteigerung hervorgerufen. Daß die Adrenalinwirkung auch nach der Degeneration der postganglinären Fasern erhalten bleibt, ist von *Langley*[39]), *Elliott* und anderen festgestellt, *Langley* hat für den Angriffspunkt eine zwischen Nerv und Muskel angenommene „receptive Zwischensubstanz" vorgestellt. *Elliott*, *Brodie* und *Dixon* nahmen „neuro-muscular junctional tissue" an. In unserem Versuche haben wir auch beobachtet, daß Adrenalin noch zwei Monate nach der Grenzstrangexstirpation auffallend wirksam war.

Es ist möglich, daß der Tonus der Hinterextremität dadurch herabgesetzt ist, daß durch die Exstirpation des Grenzstranges die zentripetalen Fasern für die inneren Organe möglicherweise durchgetrennt werden, was für die Herabsetzung des Reflextonus belanglos sein wird. Wir wollen solche Möglichkeit nicht vollständig ausschließen, aber es ist höchst wahrscheinlich, daß die Exstirpation des Grenzstranges direkt durch den Ausfall der sympathischen tonischen Faser die Tonusherabsetzung der Hinterextremität bewirkt, weil dieser herabgesetzte Tonus durch Adrenalininjektion gesteigert, ja sogar über die Norm gestellt wird. Wir haben gesehen, daß die Hypotonie der betreffenden Hinterextremität, z. B. Verlängerung des Schenkels, Herabsetzung des Patellarreflexes, Herabsetzung der Rigidität, infolge der Grenzstrangexstirpation je nach dem Tiere einmal sehr deutlich, ein andermal undeutlich vorkamen. Diese Tatsache kann man wohl bequem erklären in Rücksicht auf die Ergebnisse der Versuche über den Zwerchfelltonus. Wie schon in der Einleitung erwähnt, wird der Zwerchfelltonus von den sympathischen und motorischen Fasern gleichzeitig innerviert,



und der Ausfall des sympathischen Tonus wird durch Steigerung des motorischen Tonus kompensiert, und umgekehrt der Ausfall des motorischen Tonus durch Steigerung des sympathischen Tonus kompensiert. Wenn solche doppelte tonische Innervation bei allgemeinen Skelettmuskeln gilt, so kann man die Tatsache möglicherweise so erklären: Die Hypotonie der Hinterextremität infolge der Grenzstrangexstirpation ist undeutlich, wenn die Kompensation durch den motorischen Tonus vollständiger ist, dagegen erscheint sie auffallend, wenn die Kompensation unvollständig ist. Daß solche Vorstellung in der Tat zutrifft, kann man aus folgender Tatsache ersehen: Wir haben gesehen, daß der durch die Grenzstrangexstirpation herabgesetzte Tonus der linken Hinterextremität durch Adrenalininjektion so gesteigert wurde, daß er den Tonus der rechten intakten Hinterextremität übertraf, während der in diesem Zustand gemessene Kreatingehalt der Muskeln beider Hinterextremitäten ganz gleich war. Diese Tatsache kann man wohl nur dadurch erklären, daß hierbei der kompensatorisch gesteigerte motorische Tonus von der Adrenalininjektion unbeeinflußt zurückblieb und dadurch im ganzen die übernormale Tonussteigerung der linken Hinterextremität resultierte. Daß hierbei die übernormale Tonussteigerung je nach dem Tiere mehr oder weniger deutlich auftrat, kann man dadurch erklären, daß die Kompensation von der Seite des motorischen Tonus je nach dem Tiere vollständiger ist. Durch diese letzte Vorstellung kann man auch die Erscheinung genügend erklären, daß die Ausfallerscheinungen nach der Exstirpation des Grenzstranges je nach dem Tiere in weiter Grenze variierten, weil die Hypotonie durch genügende Kompensation des motorischen Tonus undeutlich, und durch ungenügende Kompensation deutlich auftritt. In Rücksicht auf solche Annahme kann man die Streitfrage zwischen den Autoren klar auseinandersetzen. Die Autoren, die mit der Ausfallerscheinung des sympathischen Tonus gearbeitet haben, wie z. B. *Jansma*, *Kuno*, *Negrin Y. Lopez* (Brücke) und Dusser de Barenne, haben den sympathischen Tonus ausgeschlossen, weil die Ausschaltungen des sympathischen Tonus undeutlich und durch Kompensation des motorischen Tonus nicht genügend konstant waren, dagegen haben die Autoren, die sich mit dem Stoffwechsel des sympathischen Tonus beschäftigt haben, wie zum Beispiel *Mansfeld*, *Ernst*, *Lukasz* und *Riesser*, an das Vorhandensein des sympathischen Tonus geglaubt, weil der Kreatinstoffwechsel nicht durch den motorischen Tonus beeinträchtigt wird. Von diesem Standpunkt aus wird man ersehen, daß die scheinbar widersprechenden Beobachtungen der früheren Autoren als verschiedene Beobachtungsbilder gut miteinander vereinbar sind. So hat *de Boer* wahrscheinlich an den Tieren experimentiert, die schlechte Kompensation des Muskeltonus zeigten, ja wir haben auch an der Katze sehr häufig deutliche



Hypotonie nach der Grenzstrangexstirpation beobachtet. Gelegentlich möchten wir hier hinzufügen: Wir glauben, daß der Kontraktionsrückstand, der von *Kuno* als Zeichen des Muskeltonus aufgenommen war, als motorischer Muskeltonus zu betrachten, und nicht als ein Gegenbeweis für den sympathischen Tonus anzunehmen ist.

Kuno und *Takayasu* haben an kalten Fröschen experimentiert, und kamen zum Schlusse, daß das Adrenalin den Muskeltonus und die Muskelkontraktion nicht in tonisierendem Sinne beeinflußt. Wir glauben, daß dabei wahrscheinlich die Dosis und Anwendungsweise des Adrenalins oder die Versuchstiere dafür nicht geeignet waren. Ja *John Guglielmetti* hat in letzter Zeit an Leptodactylus ocellatus (einer Froschart) festgestellt, daß der willkürliche Muskel, der durch künstliche Reizung ermüdete und keine deutliche Kontraktion mehr ausführen konnte, wieder mit neuer Kraft zu kontrahieren beginnt, wenn die Adrenalinlösung intravenös, subkutan injiziert oder direkt am Muskel appliziert wurde. Er hat auch dabei hinzugefügt, daß solche Adrenalinwirkung bei Leptodactylus ocellatus 5 mal stärker als bei kaltem Frosche sich entfaltete. Wir haben auch klinisch die Steigerung der Muskelkraft bei Adrenalininjektion beobachtet. Wir haben nämlich vor kurzem einen Fall von (*Weil*scher Krankheit) in unserem Spital aufgenommen; der Patient war bewußtlos und tobsüchtig, und darum mußten die Umgebenden große Sorge tragen, durch Festhalten an den Extremitäten das Hinunterstürzen des Patienten von dem Bette zu verhindern. Wir haben zur Behandlung Adrenalinlösung (1%) 1,3 ccm intraperitoneal injiziert, da sagten die Umgebenden uns, daß der Patient durch Injektion plötzlich kräftig wurde, so daß sie ihn jetzt kaum an den Extremitäten festhalten konnten. Die *Weil*sche Krankheit ist eine Krankheit, die bekanntlich von Muskelschmerzen und Muskelschwäche begleitet ist und mit dem Fehlen des Patellarreflexes verläuft; nach der Adrenalininjektion trat bei diesem Kranken der schon verschwundene Patellarreflex wieder auf. An einem anderen Kranken mit derselben Krankheit sahen wir auch die Steigerung der Greifkraft (mittels Dynamometers gemessen) und Wiedererscheinen des Patellarreflexes nach der Adrenalininjektion. So ist es sicher, daß das Adrenalin auch die Kontraktionskraft des willkürlichen Muskels auch beim Menschen steigert. Aber man muß hier bemerken, daß die Steigerung der Kontraktionskraft des willkürlichen Muskels durch Adrenalininjektion beim Experiment *Guglielmettis* und bei unseren klinischen Beobachtungen dann erst auftrat, wenn der Muskel durch Reizung erschöpft, oder durch Krankheitstoxin abgeschwächt war. So ist es möglich, daß die vorangehende Herabsetzung der Muskelkraft die Vorbedingung für das Entfalten der verstärkenden Wirkung des Adrenalins ist.

Wir haben gesehen, daß beim Zwerchfell der Ausfall des motorischen Tonus durch die Steigerung des sympathischen Tonus kompensiert wird. Ob dasselbe Verhältnis beim allgemeinen willkürlichen Muskel gilt, werden wir unten auseinandersetzen. Die betreffende Aufgabe können wir leider nicht lösen, weil es uns unmöglich ist, den motorischen Tonus allein isoliert auszuschalten, wie schon in der Einleitung genau angegeben ist. Es gibt aber eine Tatsache, die die kompensatorische Steigerung des sympathischen Tonus beim Ausschalten des motorischen Tonus sehr wahrscheinlich macht. Trotz dem Beibehalten des normalen motorischen Tonus mittels des Rückenmarkszentrums verursacht das Ausschalten des motorischen Zentrums in der Hirnrinde die Steigerung des sympathischen Tonus, die durch die Exstirpation des Bauchgrenzstranges ausgeschaltet wird. Über die Bedeutung solcher Steigerung des sympathischen Tonus bei zentraler Lähmung möchten wir folgendes bemerken: *Kuré* und *Shimbo* hatten in dem Versuch am Zwerchfell festgestellt, daß das Vorhandensein der sympathischen trophischen Innervation das Fortschreiten der Atrophie hemmte; die durch die Durchschneidung der motorischen Wurzeln bewirkt worden war. So ist es möglich, daß die trophische Innervation auch bei zentraler Lähmung gesteigert ist, um der Inaktivitätsatrophie möglichst vorzubeugen. Weil die trophische Innervation und tonische Innervation von sympathischer Natur dieselbe Bahn einnehmen (eventuell identisch sind), so ist es denkbar, daß mit der Steigerung der trophischen Innervation gleichzeitig der sympathische Tonus miterregend gesteigert wird. Die erwähnte Vorstellung stimmt mit der klinischen Angabe von *Sahli* über die totale Querschnittläsion des Rückenmarkes: „Endlich muß hier noch darauf hingewiesen werden, daß bei ganz vollständiger Querdurchtrennung des Rückenmarkes nicht bloß die Steigerung der Reflexe und des Muskeltonus in den unterhalb der Läsion liegenden Körperteilen wegfällt, sondern daß dabei sogar eine vollkommene Aufhebung der Reflexe und dementsprechend im Gegensatz zu der sonst beobachteten spastischen Lähmung eine völlige schlaffe Lähmung zustande kommen kann. In diesem Falle können dann auch schwere trophische Störungen der Muskeln entstehen, die darauf zurückzuführen sind, daß nun in diesen Fällen mit dem Muskeltonus das wichtigste vitale Element zur Erhaltung der Muskeltrophik in Wegfall kommt.“ Jedenfalls ist es nicht zu bezweifeln, daß der sympathische Tonus, der bei einfacher zentraler Lähmung ohne den Ausfall des motorischen Tonus sich zu steigern pflegt, auch bei der peripheren Lähmung mit dem Ausfall des motorischen Tonus gesteigert wird.

Wir haben in unserem Experiment bemerkt, daß die Herabsetzung des Patellarreflexes die Hypotonie und die Steigerung des Patellar-



reflexes die Hypertonie des Muskels begleitet. Und endlich haben wir diese Veränderung des Patellarreflexes als ein Merkmal der Veränderung des Muskeltonus betrachtet. Klinisch haben wir auch in unserem Fall bemerkt, daß die Steigerung des Patellarreflexes, besonders Patellarklonus, Fußklonus und „Fibrilläre Zuckungen" bei der Steigerung des sympathischen Tonus sich manifestieren lassen. Wie so der Patellarreflex und Tonus parallel gehen, dafür haben wir folgende Vorstellung: Bei der Steigerung des sympathischen Tonus ist der Muskel in der Vorbereitung, den reflektorischen Reiz mit Kontraktion prompt und leicht zu beantworten. Dagegen bei der Herabsetzung des Tonus befindet sich der Muskel nicht in Vorbereitung, so daß er den reflektorischen Reiz nicht gleich und prompt also mit einer größeren Latenzzeit beantworten, sogar manchmal gar nicht darauf reagieren kann. Unter solcher Annahme haben wir beim Vergleichen der beiden Patellarreflexe den Hauptwert darauf gelegt, ob die Kontraktion von M. quadriceps femoris prompt und leicht auftritt.

Wir haben experimentell und klinisch festgestellt, daß die Steigerung des sympathischen Tonus immer die Steigerung der Sehnenreflexe bewirkt. Wenn auch in den allermeisten Fällen die Stärke des Tonus und der Reflexe miteinander parallel gehen, so findet man doch oft genug ein gegensätzliches Verhalten beider Erscheinungen, was scheinbar gegen unsere erwähnte Vorstellung spricht. Darum trat man vielfach der Ansicht entgegen, daß beide Phänomene in einem inneren Zusammenhang stehen. Das Auseinandergehen der beiden Phänomene schließt aber nicht den innigen Zusammenhang derselben aus. Wir behaupten nicht, daß der Tonus und der Reflex identisch seien, sondern glauben, daß der Tonus eine wichtige Bedingung für das Auftreten der Reflexe ist, nämlich in dem Sinne, daß die Steigerung des Tonus die erhöhten Reflexe bedingt und die Herabsetzung des Tonus das Verschwinden eventuell die Abschwächung der Reflexe bewirkt. Aber der Tonus ist nicht das einzige Moment für das Bestehen der Reflexe; es kann möglicherweise von verschiedenen Komponenten beeinflußt werden, so ist es nicht ausgeschlossen, daß die Reflexe trotz der Tonussteigerung abgeschwächt auftreten, z. B. Zerstörung der centripetalen Bahn oder des Reflexbogens kann in der Tat bei gesteigertem Muskeltonus das Verschwinden des Sehnenreflexes bedingen. Anderseits muß man an die Möglichkeit denken, daß die Reflexe durch eine erregende Ursache bei herabgesetztem Tonus gesteigert erscheinen, desto mehr, wenn man daran denkt, daß der Tonus nicht bloß durch den sympathischen Tonus allein bedingt ist, sondern trotz des gesteigerten sympathischen Tonus durch Verschwinden des motorischen Tonus im allgemeinen herabgesetzt sein kann.

Unter solcher Vorstellung kann man wohl den Parallelismus des sympathischen Tonus und der Sehnenreflexe als Regel annehmen.

Endlich möchten wir hier auf die Tatsache aufmerksam machen, daß bei der zu starken Tonussteigerung die Sehnenreflexe immer schwerer auslösbar werden, wie bei vorgeschrittenem Stadium der Strychninvergiftung und bei der Tetanustoxinvergiftung, was wir experimentell festgestellt haben.

Klinisch ist auch bekannt, daß bei Paralysis agitans die Sehnenreflexe manchmal deutlich herabgesetzt sind.

Aus erwähnten Auseinandersetzungen wollen wir schließen, daß der Tonus der allgemeinen willkürlichen Muskeln auch doppelt, von Cerebrospinalfasern und sympathischen Fasern, innerviert wird, und diese beiden Arten des Tonus einander gut kompensieren.

Jetzt kommt die Reihe an die Frage, was für eine funktionelle Bedeutung der sympathische Tonus hat. Wir vermuten, daß der sympathische Muskeltonus seiner Natur nach unwillkürlich wirkt. Es gibt ja physiologisch den Fall, wo der willkürliche Muskel unwillkürlich gewissen Tonus beihält. Zum Beispiel der Atemmuskel muß, ohne die Willenskraft zu benützen, immer gewissen Tonus halten, um während der Exspiration passiv dem intrathoracalen Druck nicht zu folgen. Beim Stehen müssen die Rücken- und Lendengürtelmuskeln gewissen Tonus halten, um nicht zusammenzufallen, trotzdem ist man nicht mit dem Willen bemüht, den dazu notwendigen Muskel zu spannen. In solchem Falle wird wahrscheinlich der sympathische Tonus eine gewisse Rolle spielen.

Es ist sehr interessant, daß gewisse Muskeln, die gewöhnlich zur Haltung des Körpers benützt werden, immer mehr Kreatin enthalten als die Muskeln, die für die Körperhaltung belanglos sind. Wir haben an Kaninchen, Hunden und Affen bemerkt, daß der Rückenmuskel, M. gluteus, M. quadriceps femoris und M. triceps immer mehr Kreatin enthalten, als M. flexor digitorum communis und M. extensor digitorum communis und M. gastrocnemius. Wir haben besonders darauf acht gegeben, ob ein ähnliches Verhältnis auch an der menschlichen Leiche nachweisbar ist. Wir vermuteten zunächst, daß die Kleinhandmuskeln den geringsten Kreatingehalt hätten, weil sie mit der Körperhaltung wenig zu tun haben. In der Tat konnte man feststellen, daß sie wirklich kleinsten Kreatingehalt zeigten. Aber wir waren überrascht, als wir fanden, daß die Rückenmuskeln auch geringen Kreatingehalt zeigten. Es wurde uns bald klar, daß die Leiche, die von einem erschöpften Kranken stammt, nicht zweckmäßig ist, um das physiologische Verhältnis zu erkennen. Es ist leicht verständlich, daß die Rückenmuskeln von Kranken, die schon lange sog. passive Rückenlage eingenommen haben, weniger Kreatin enthalten als die physiologischen Rücken-



muskeln. Wir haben an einem Affen, der durch Hirnrindenoperation hemiplegisch geworden war und 9 Tage lang passive Rückenlage nahm, starke Atrophie der Rückenmuskeln beobachtet, die Atrophie war so stark, daß die Muskeln zum Zweck der Kreatinuntersuchung zu spärlich waren und daß man deshalb verzichten mußte. In der Tat konnten wir bei Kranken feststellen, die relativ akut gestorben waren, daß die Rückenmuskeln doppelt so viel Kreatin enthielten als die Kleinhandmuskeln. Was den geringen Kreatingehalt der Kleinhandmuskeln betrifft, so ist dies etwas anderes, weil der schwer Erkrankte seine Hände auch meist bis zum Tode braucht und so keine Ursache der Verminderung des Kreatingehaltes konstatierbar ist.

Wir behaupten natürlich nicht, daß die Größe des Kreatingehaltes in den Muskeln sofort die Größe des sympathischen Tonus der betreffenden Muskeln äußert, aber es ist wohl möglich, daß die Größe des Kreatingehaltes der Funktion des Muskels entspricht, weil zwischen dem sympathischen Tonus und der Kreatinbildung unleugbar ein inniger Zusammenhang konstatierbar ist. Nebenbei bemerkt, enthält der M. flexor digitorum communis des Affen relativ mehr Kreatin als bei anderen Tieren, es ist möglich, daß dies daher kommt, daß der Affe an dem Arm zu hängen pflegt und dabei den sympathischen Tonus der entsprechenden Muskeln benützt.

Die Vorstellung, daß die Funktion der Atemmuskel, Rücken und Beckenmuskulatur durch sympathischen Tonus gestützt wird, ist durch histologische Untersuchung von *Shimbo* in unserer Klinik sehr wahrscheinlich gemacht. Er hat durch genaue histologische Forschung festgestellt, daß jeder periphere Nerv mehr oder weniger die sympathischen Fasern enthält; diese sympathischen Fasern konnte er am deutlichsten in Muskelästen konstatieren; daraus schloß er, daß diese sympathische Faser den Muskel selbst innerviert. Der Gehalt an sympathischen Fasern ist je nach dem Nerven verschieden. N. phrenicus und N. intercostalis (besonders die Äste für Intercostalnerven) enthalten äußerst viele sympathische Fasern. Die Nerven für Rückenmuskeln, und N. femoralis (besonders die Äste für M. ileopsoas) enthalten auch ziemlich viele sympathischen Fasern. In diesem Punkte folgt ihm der N. peroneus, N. radialis und N. tibialis. Im N. ischiadicus, N. ulnaris und N. medianus bemerkt man nur selten sympathische Fasern. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß die Atemmuskeln, Rückenmuskeln und Beckenmuskulatur besonders viel sympathisch innerviert sind, was natürlich der oben erwähnten Funktion dieser Muskeln entspricht. Auch ist es interessant, daß die Kleinhandmuskeln und M. gastrocnemius gerade von den Nerven innerviert sind, die sehr spärliche sympathische Fasern enthalten.

Bloß ist es nicht genug erklärlich, daß das Zwerchfell und M. m. intercostales weniger Kreatin enthalten; es kommt entweder daher, daß die Muskeln nach ihrem Bau mehr Bindegewebe enthalten, welches schwer wegzuschaffen ist, und durch diese Beimischung des Interstitiums scheinbar geringen Kreatingehalt zeigten, oder daher, daß die Atemmuskeln immer dauernd arbeiten müssen und so besonders für schnelles Wegschaffen der Stoffwechselprodukte (auch von Kreatin) eingerichtet sind.

Wie wir in der Einleitung genau beschrieben haben, bemerkte *Pekelharing* die Kreatinzunahme im Harn bei strammer Körperhaltung. Diese Tatsache scheint unserer Annahme zu widersprechen. Wir stellen uns diese Sache so vor, daß der sympathische Tonus immer bei extremer Steigerung des motorischen Tonus, die durch die Willenskraft ausgelöst wird, sich miterregend verhält. Auch auf den Tetanuszustand, der teilweise als gesteigerter Tonus angenommen wird, namentlich Enthirnungsstarre, Strychninvergiftung, Tetanusvergiftung, haben wir betreffs des sympathischen und motorischen Tonus unsere Untersuchung ausgedehnt, aber wir sind noch lange nicht damit zu Ende und behalten uns Mitteilungen darüber vor.

B. Klinische Beobachtung.

1. Kreatiningehalt des Tagesharns bei verschiedenen Nervenkranken.

Bevor wir dieses Thema diskutieren, ist es notwendig, die Kreatininmenge des Tagesharns bei gesunden Japanern zu bestimmen.

a) Wir haben an 50 Studenten (durchschnittlich 19 Jahre alt) die Kreatininmenge im Tagesharn bestimmt, sie betrug durchschnittlich 0,969 g, Kreatininmenge pro Kilo-Körpergewicht, d. h. der Kreatininkoeffizient betrug 19.1 mg.

b) Bei 20 Pflegerinnen (durchschnittlich 19 Jahre alt) betrug der Kreatiningehalt des Tagesharns 0,779 g, der Kreatininkoeffizient 14 mg.

c) Bei drei Ärzten mittleren Alters betrug der Kreatiningehalt 1,090 g, Kreatininkoeffizient 17,9 mg.

d) Weil die Patienten, die im Spital aufgenommen sind, in verschiedenen Punkten unter besonderen Bedingungen leben, wie z. B. meist ans Bett gefesselt sind, so haben wir an 64 Kranken von 20 bis 65 Jahren, die keine Krankheit hatten, welche den Kreatininstoffwechsel sichtbar beeinflußt, die Kreatininmenge im Harn bestimmt. Den Kranken gab man die gewöhnliche Kost der Patienten mit Freikost, die nach wiederholter Untersuchung anv erschiedenen Tagen nur minimalen Kreatin- Kreatiningehalt zeigte. Es ist natürlich theoretisch richtig, Kost, die absolut kein Kreatin und Kreatinin enthält, zu benützen, aber es war bei uns fast unmöglich, solche Kost den vielen Patienten zu geben, weil ihnen diese bald nicht genügte und die sie darum verweigerten. So haben wir nicht nur für den Kontrollversuch, sondern auch für die eigentliche Untersuchung die erwähnte Kost benützt.

Obwohl durch frühere Untersuchungen festgestellt ist, daß das Kreatin nicht ohne Leber- und Muskelerkrankung im Harn erscheint, so haben wir doch bei unserem Kontrollversuch Kreatinin und Gesamtkreatinin bestimmt, weil wir, wie erwähnt, kreatinhaltige Diät (obwohl es minimal war) benützt haben. Das

letztere wurde folgendermaßen gemessen. Der Harn wurde inversiert und das Kreatin in Kreatinin übergeführt und als Gesamtkreatinin gemessen. Am Kontrollversuch wurde manchmal kein Kreatin gefunden, so war Kreatinin und Gesamtkreatinin gleich groß, aber in anderen Fällen war Gesamtkreatinin größer als Kreatinin. Der durchschnittliche Kreatininkoeffizient betrug 15,8 mg, Gesamtkreatininkoeffizient 17,28 mg. Nach beiden Geschlechtern unterschieden betrug der Kreatininkoeffizient (50 Männer) durchschnittlich 16,9 mg, Gesamtkreatininkoeffizient 17,8 mg, beim Weibe (14 Weiber) Kreatininkoeffizient 14,8 mg, Gesamtkreatininkoeffizient 16,8 mg.

Weil die Spitalkranken in verschiedenen Punkten unter ähnlichen Bedingungen leben, so haben wir diesen Kreatininkoeffizient als Kontrollwert für weitere Untersuchungen benützt. Der Kreatinin- und Gesamtkreatininkoeffizient bei untersuchten verschiedenen Krankheiten sind in Tabellen 13—15 zu sehen.

Wir wollen jetzt beobachten, wie der Kreatininkoeffizient bei den Kranken sich verhielt, die deutliche Tonussteigerung der willkürlichen Muskeln zeigten.

Zuerst wollen wir über den Kreatininstoffwechsel der Kranken mit Pyramidenbahnläsion sprechen (Tafel 13a).

An den Kranken mit Rückenmarkssyphilis, die deutliche Rigiditätsvermehrung, Reflexsteigerung und Patellar- und Fußklonus zeigten, betrug der Kreatinin- und Gesamtkreatininkoeffizient (letzterer in Klammern) 26,7 (27,1) mg, 26,1 (27,1) mg, 20,3 (25,1) mg, 18,5 (19,4) mg. An zwei Fällen von derselben Krankheit, die ebenso gesteigerte Rigidität und Patellarreflex, aber keinen Patellar- und Fußklonus zeigten, konstatierte man einen Kreatininkoeffizient von 23,6 (27,1) mg und 20,8 (22,2) mg. In einem Falle von spastischer Spinalparalyse betrug der Kreatininkoeffizient 19,5 (20,5) mg. An einem Falle von Druckmyelitis (Wirbelkaries) betrug der Kreatininkoeffizient 21,2 (26,0) mg. In einem Falle von Hirnsyphilis, der deutlich gesteigerte Sehnenreflexe zeigte, bekam man 22,1 (20,4) mg als Kreatininkoeffizient. In drei Fällen von postapoplektischer Hemiplegie betrug der Kreatininkoeffizient 24,8 (27,4) mg, 18,0 (19,6) mg, 16,3 (21,1) mg (Weib).

Aus erwähnten Beobachtungen ersieht man, daß bei Steigerung des Muskeltonus infolge Pyramidenbahnläsion der Kreatinin- und Gesamtkreatininkoeffizient bedeutend vermehrt ist. Diese klinische Tatsache stimmt gut überein mit dem Tierversuche, daß bei der Zerstörung des motorischen Rindenzentrums die Steigerung des Kreatingehalts der gelähmten Muskeln resultiert.

Es ist bekannt, daß bei Muskelzerstörung der Kreatiningehalt im Harn vermehrt ist, aber daß es hier nicht der Fall ist, konnten wir leicht aus dem klinischen Bild ersehen, weil bei von uns untersuchten Fällen das deutliche Fortschreiten der Muskeldegeneration nicht nachweisbar war.

Wir wollen weiter beobachten, wie sich der Kreatininkoeffizient bei den Kranken mit Tonus- und Reflexsteigerung ohne Pyramidenbahnläsion (Tafel 13b) verhielt. An einem Fall von Tetanus, der schon im regressiven Stadium war, so daß die Muskelrigidität und Reflexsteigerung schon etwas ermäßigt war, jedoch gesteigerte Rigidität und Patellarklonus zeigte, betrug der Kreatininkoeffizient 24,0 (33,0) mg. Natürlich wurde in diesem Stadium das Fortschreiten der Muskelatrophie beobachtet. Aus diesem Resultate ersieht man, daß Tetanus gewiß mit gesteigertem sympathischen Tonus einhergeht.

In einem Falle von Meningitis betrug die Kreatininkoeffizient in höchster Zeit 22,3 (30,1) mg, an drei Fällen von Paralysis agitans betrug er 24,1 (25,4) mg, 22,7 (24,3) mg, 20,0 (—2,0) mg. An einem Falle von Paramyoklonus betrug er 18,3 (54,0) mg, an einem Falle von progressiver Paralyse mit gesteigerter Muskelrigidität 19,4 (23,0) mg, an einem anderen Falle von derselben Krankheit mit leichter Reflexsteigerung 16,3 (16,6) mg. An fünf Fällen von traumatischer Neurose

mit gesteigerten Sehnenreflexen und Muskelrigidität betrug der Kreatininkoeffizient 30,7 (32,0) mg, 26,1 (27,9) mg, 20,4 (21,2) mg, 19,0 (21,6) mg, 13,6 (14,4) mg. Beim ersten Falle darunter waren außer der starken Muskelrigidität der Fuß- und Patellarklonus und fibrilläre Zuckungen nachweisbar. Beim zweiten Falle war außer gesteigerter Muskelrigidität der Patellarklonus bloß am rechten Bein nachweisbar, der fünfte Fall bildete eine Ausnahme, weil dieser trotz dem bestehenden Fußklonus niedrigen Kreatininkoeffizient zeigte. Am vierten Falle war der Kreatininkoeffizient für gesteigerte Sehnenreflexe relativ niedrig, was betreffs dieses Falles durch den später beschriebenen parasympathischen Tonus leicht erklärbar ist. Kurz, der Kreatininkoeffizient geht bei traumatischer Neurose parallel mit Sehnenreflexsteigerung mit kleinen Ausnahmen. An einem Falle von Hysterie mit mäßiger Steigerung der Rigidität und Sehnenreflexe betrug der Kreatininkoeffizient 20,3 (21,0) mg. An einem Falle von Epilepsie mit gesteigertem Sehnenreflex und etwas herabgesetzter Rigidität betrug er 20,6 (21,3) mg, also in diesem Falle ging er nicht mit der Rigidität, sondern mit der Sehnenreflexsteigerung parallel. An drei Fällen von Neurasthenie mit Reflexsteigerung betrug er 20,8 (22,1) mg, 18,6 (20,9) mg, 20,3 (21,0) mg. An vier Fällen von Typhus abdominalis, die gesteigerte Sehnenreflexe und die Andeutung des Fußklonus zeigten, betrug der Gesamtkreatininkoeffizient 25,4 mg, 24,0 mg, 20,8 mg, 17,3 mg, war also größer als der Kontrollwert von 17,8 mg. An einem Falle von Typhus abdominalis, der keine Steigerung der Sehnenreflexe und Muskelrigidität zeigte, betrug der Gesamtkreatininkoeffizient 13,2 mg.

Wir haben, wie schon oben erwähnt, manchmal beobachtet, daß bei den chronischen Knie- odr Fußgelenkaffektionen gleichzeitig mit der Atrophie des Musculus quadriceps femoris auch fibrilläre Zuckungen an demselben Muskel und Patellar- und Fußklonus vorkommen. An zwei solchen Kranken haben wir das Harnkreatinin bestimmt, Kreatinin- und Gesamtkreatininkoeffizient betrugen 20,6 (21,2) mg, 23,0 (23,8) mg.

Aus erwähnten Untersuchungen ersieht man, daß die Kreatin- und Kreatininausscheidung bei den Kranken mit gesteigerter Rigidität und Sehnenreflexen fast immer vermehrt sind. Jetzt wollen wir sehen, ob der Kreatinkoeffizient durch Veränderung der Rigidität und Sehnenreflexe an demselben Patienten beeinflußt wird. Dieses Verhältnis ist in Tabelle XIV. ersichtlich. An einem Falle von chronischer Kniegelenkentzündung sank der Gesamtkreatininkoeffizient von 22 mg auf 19,2 mg, als die Gelenkschmerzen sich verminderten und fibrilläre Zuckungen, Patellar- und Fußklonus bis auf den zurückgebliebenen rechtsseitigen Fußklonus verschwanden. An einem anderen Falle von chronischer Gelenkaffektion sank der Gesamtkreatininkoeffizient von 27,1 mg auf 19,1 mg, als die Gelenkaffektion geheilt und der Klonus und die Reflexsteigerung vollständig verschwunden waren. An einem Falle von traumatischer Neurose betrug bei gesteigertem Muskeltonus der Gesamtkreatininkoeffizient 22,9 mg, aber nach 10 Tagen 17,5 mg, als der Muskeltonus etwas herabgesetzt war, nach einem Monate stieg er von neuer Steigerung des Muskeltonus begleitet, wieder auf 20,9 mg, aber es ist auffallend, daß der Kreatininkoeffizient in letzterem Stadium kleiner war als im ersten Stadium, während die Sehnenreflexsteigerung besonders der Fußklonus demgegenüber in letzteren Stadium mehr gesteigert war. Es kommt darauf an, daß nach unserer weiteren Untersuchung bei diesem Kranken der parasympathische Tonus in letzterem Stadium ziemlich gesteigert war, welcher ebenfalls in gewissem Maße die Tonuszunahme und die Reflexsteigerung zur Folge hat, ohne die Kreatininausscheidung zu vermehren.

In einem Falle von Neurasthenie sank der Gesamtkreatininkoeffizient von 22,8 mg auf 17,4 mg, als der Patellar- und Fußklonus vollständig verschwunden war, obwohl der Muskeltonus etwas zugenommen hatte.



In einem Falle von Typhus abdominalis betrug das Gesamtkreatinin 0,834 bis 0,819 g bei Vorhandensein der Andeutung des Fußklonus, und später 0,607 g, als der Fußklonus vollständig verschwunden war.

Aus den erwähnten Untersuchungen kann man folgendes schließen. Bei Krankheiten, bei denen die Sehnenreflexe (Patellar- und Fußklonus) gesteigert sind und der Muskeltonus zugenommen hat, bemerkt man immer die Vermehrung der Kreatininausscheidung, und die Grade dieser Steigerung der Kreatininausscheidung gehen fast immer parallel mit der Sehnenreflexsteigerung und der Tonuszunahme. Ebensolche Regel gilt auch für die Schwankung der Kreatininausscheidung am einzelnen Individuum. Umgekehrt kann man ebenfalls daraus folgendes sagen: Weil es schon festgestellt ist, daß bei der Steigerung des sympathischen Tonus der Kreatingehalt des Muskels gesteigert und infolgedessen die Kreatininausscheidung vermehrt ist, so muß man wohl schließen, daß an dem Kranken mit Steigerung der Kreatininausscheidung fast immer der sympathische Tonus gesteigert ist. Natürlich muß man vor solchem Schluß immer die fortschreitende Zerstörung der Körpermuskulatur ausschließen.

Nun wollen wir die Fälle berücksichtigen, die die Tonusabnahme und Sehnenreflexherabsetzung begleiten. (Tafel 15.) Wir wollen zuerst vier Fälle von Dystrophia musculorum progressiva berücksichtigen. In allen Fällen sah man hochgradige Muskelatrophie, der Muskeltonus hatte stark abgenommen, man sah bloß am dritten Falle die Andeutung des Patellarreflexes in der rechten Seite. Kreatinin- und Gesamtkreatininkoeffizient betrugen 14,8 (17,0) mg, 12,8 (15,5) mg, 10,0 (13,1) mg, 11,0 (13,0) mg, also kleiner als der Kontrollwert, besonders waren sie am dritten und vierten Falle bedeutend klein.

Langer[40]), *Jakubowitsch*[41]), *Weiss*[42]), *Janney*[43]) haben mitgeteilt, daß bei Dystrophia musculorum progressiva die Kreatininausscheidung vermindert wird. *Meyer*[31]) hat ebenso festgestellt, daß bei zwei Kranken mit Dystrophie die Kreatininausscheidung kleiner war, aber er hat auch zwei Fälle derselben Krankheit beobachtet, die keine Abnahme der Kreatininausscheidung zeigten. An einem Falle hatte die Muskulatur nur wenig verloren, so daß er annahm, daß dieser geringe Verlust sich noch nicht in einer Herabsetzung der Gesamtkreatininausscheidung kundgab. Er wollte den anderen Fall durch Kreatininzunahme infolge rasch fortschreitender Muskelzerstörung erklären. Jedenfalls hat *Meyer* als einzige Ursache der Abnahme der Kreatininausscheidung bei Dystrophie die Verminderung der Muskulatur angenommen.

Nach unserer Auseinandersetzung muß man jedoch die Abnahme des sympathischen Tonus auch in Rechnung ziehen.

An fünf Fällen von Tabes dorsalis, die deutliche Tonusabnahme zeigten, wurden Kreatinin- und Gesamtkreatinin gemessen. Die Koeffizienten betrugen 17,3 (19,7) mg, 15,1 (16,2) mg, 15,1 (16,1) mg, 13,1 (15,6) mg, 12,8 (15,0) mg. Im ersten Falle hatten sie ausnahmsweise zugenommen, im vierten und fünften Falle sah man deutliche Abnahme der Kreatininausscheidung. Als Ursache der Zunahme der Kreatininausscheidung im ersten Falle möchte man die fortschreitende Muskeldegeneration annehmen.

Wir haben durch die Freundlichkeit von Professor *Irisawa* Gelegenheit gehabt, einen Fall von Myotonia congenita in seiner Klinik zu untersuchen. Bei diesem Kranken war die Muskelrigidität normal, Patellarreflex stark herabgesetzt. Der Kreatininkoeffizient betrug 8,0 mg, war also bedeutend kleiner als der Kontrollwert von 16,9 mg.

2. *Adrenalininjektion bei Pyramidenbahnläsion.* (Hierzu Tab. 16 a b.)

Wir haben an Kranken, bei denen die Pyramidenbahnläsion nachgewiesen war, 0,5—1,0 ccm Adrenalin (1‰) subkutan injiziert, und den Erfolg derselben



auf den Muskeltonus und Sehnenreflex studiert. Bei Hirnsyphilis (acht Fälle) sah man nach der Adrenalininjektion in allen Fällen weitere Steigerung des Patellarreflexes, an sechs Fällen Rigiditätsvermehrung. An fünf Fällen sah man das Auftreten des Patellarklonus, an vier Fällen das Auftreten des Fußklonus, an einem anderen Falle wurde der vorher wahrgenommene Fußklonus weit heftiger. An einem Falle sah man das Erscheinen des spontanen Klonus.

Unter sechs Fällen von Hemiplegie nach Hirnblutung bemerkte man an fünf vermehrte Steigerung des Patellarreflexes nach der Injektion, bei allen sechs Fällen war die Muskelrigidität dadurch vermehrt. An drei Fällen sah man nach der Injektion neues Auftreten des Patellarklonus, darunter an einem Falle den spontanen Klonus. An drei Fällen sah man Steigerung des Fußklonus, an einem Falle neues Auftreten desselben.

Unter zwei Fällen von Hirnarteriensklerose sah man an einem Falle nach der Injektion neues Auftreten des Patellar- und Fußklonus, am zweiten Falle die Steigerung des Patellar- und Fußklonus und ja sogar das Erscheinen des spontanen Klonus. An beiden Fällen bemerkte man natürlich die Steigerung des Patellarreflexes und der Muskelrigidität.

Unter sechs Fällen von Rückenmarkssyphilis sah man an vier Fällen nach der Injektion die deutliche Steigerung des Patellarreflexes, an zwei Fällen bemerkte man neues Auftreten des Patellarklonus, an anderen zwei Fällen das Heftigerwerden des vorher bemerkten Patellar- und Fußklonus.

An einer traumatischen Myelitis sah man nach der Injektion die Steigerung des Patellarreflexes und der Muskelrigidität und das Auftreten des Patellarklonus. An einem Falle von amyotrophischer Lateralsklerose Steigerung des Patellar- und Fußklonus und Zunahme der Muskelrigidität. Fibrilläre Zuckung wurde heftiger, sie trat auch an Muskeln auf, an denen vor der Injektion keine bemerkt wurde.

An einem Falle von postapoplektischer Hemiathetose sah man nach der Injektion nicht nur die Steigerung des Patellarreflexes und der Muskelrigidität, sondern auch die Vermehrung der athetotischen Bewegung.

An einem Falle von Little'scher Krankheit bemerkte man nach der Injektion außer der Vermehrung der Muskelrigidität und des Patellarreflexes das Auftreten des deutlichen Patellarklonus der beiden Beine, der vor der Injektion nur undeutlich am rechten Bein nachzuweisen war. Der vorher bemerkte Fußklonus wurde gesteigert bis zum spontanen Klonus.

Kurz, wenn man einem Kranken mit Pyramidenbahnläsion Adrenalin injiziert. so bemerkt man fast immer die Zunahme der Muskelrigidität und die Steigerung des Patellarreflexes. Man beobachtet auch manchmal neues Auftreten des Patellar- und Fußklonus. Der unvollkommene Patellar- und Fußklonus mit unregelmäßigen Oscillationen und mit kurzer Dauer wandelt sich durch Adrenalininjektion in den vollkommenen Patellar- oder Fußklonus mit regelmäßiger Oscillation und mit langer Dauer um. Am Kranken mit deutlichem Klonus sah man nach der Injektion manchmal das Auftreten des spontanen Klonus. Fibrilläre Zuckungen und athetotische Bewegung wurde durch Injektion lebhafter, manchmal sah man durch Injektion neues Auftreten lebhafter fibrillärer Zuckungen.

3. Adrenalininjektion an den Kranken mit Steigerung des Sehnenreflexes ohne Pyramidenbahnläsion. (Hierzu Tafel 17.)

Daß bei Neurasthenikern und Hysterikern sehr häufig Reflexsteigerung und Flimmerbewegung der Augenlider vorkommen, ist eine bekannte Tatsache. Es ist auch bekannt, daß bei solchen Kranken manchmal eine Art von Fußklonus beobachtet wird, die man Pseudofußklonus nannte. Auch in der Rekonvaleszenz von schweren Infektionskrankheiten, z. B. bei Typhus abdominalis, wird manch-



mal der Fußklonus beobachtet. Der Fußklonus kommt auch nach körperlichen Anstrengungen, z. B. nach dem Bergsteigen oder nach einem Ausflug vor, den man Arbeitsklonus nennt. Wie verhält sich solcher Klonus oder Reflexsteigerung bei Adrenalininjektion? Wir haben dies wie folgt untersucht.

a) Neurasthenie.

Wir haben 14 Fälle von Neurasthenikern mit Reflexsteigerung dazu gewählt. Von 0,5—1,0 ccm 1 promill. Adrenalinlösung subcutan injiziert. An vier Fällen, die keine Rigiditätssteigerung vor der Injektion zeigten, bemerkte man 40 Minuten nach der Injektion deutliche Zunahme der Muskelrigidität. An zwei Fällen, die schon vor der Injektion die Rigiditätssteigerung zeigten, bemerkte man deutliche Vermehrung dieser Rigidität. Was den Patellarreflex betrifft, so bemerkte man an zwölf Fällen unter 14 vermehrte Steigerung desselben. Bei einem Patienten, der vorher leichten Patellarklonus gezeigt hatte, sah man nach der Adrenalininjektion auffallend deutlichen Patellarklonus. Sechs Patienten, die vorher keinen Patellarklonus hatten, zeigten nach der Injektion deutlichen Patellarklonus. Neues Vorkommen des Fußklonus konnten wir an fünf Fällen konstatieren. Wir behaupten nicht, daß der Patellarklonus bei einem Drittel der Neurastheniker durch Adrenalininjektion hervorgerufen wird, da wir bei unserer Untersuchung Patienten wählten, die besonders gesteigerten Patellarreflex gezeigt hatten. Aber wir möchten hier hervorheben, daß der Patellarklonus und der Fußklonus merkwürdigerweise häufig an Neurasthenikern durch Adrenalininjektion hervorgerufen werden. Wir möchten besonders betonen, daß der in solcher Weise hervorgerufene Klonus in keinem Punkte von dem echten Klonus bei der Pyramidenbahnläsion differenzierbar ist, nämlich bei Neurasthenie kommt manchmal ganz undeutlicher unregelmäßiger Klonus vor, aber solcher Klonus wurde durch Adrenalininjektion in typischen langdauernden Klonus mit regelmäßigen Oscillationen übergeführt, was auch bei der Pyramidenbahnläsion von uns beobachtet wurde. Auch möchten wir hier hervorheben, daß der Fuß- und Patellarklonus nicht selten nur an einer Seite konstatiert wurden. Es ist bekannt, daß bei Adrenalinvergiftung das Zittern der Extremitätenenden beobachtet wird; wir haben gesehen, daß der Tremor der Finger und die Flimmerbewegung der Augenlider des Neurasthenikers bei Adrenalininjektion äußerst gesteigert werden.

b) Neurose.

Einem Hysteriker haben wir 0,8 ccm 1 promill. Adrenalinlösung subcutan injiziert. Dabei sah man Zunahme der Muskelrigidität und Steigerung des Patellarreflexes.

An einem Neurotiker sah man nach der Adrenalininjektion Steigerung der Rigidität und des Patellarreflexes und das Auftreten des deutlichen Fußklonus.

An fünf Fällen von traumatischer Neurose beobachteten wir nach der Adrenalininjektion immer deutliche Steigerung des Patellarreflexes und der Rigidität. An einem Kranken sah man nach der Injektion deutlichen Patellarklonus und Fußklonus, an einem anderen Kranken Andeutung des Fußklonus, an einem dritten Kranken angedeuteten Fußklonus bloß in der rechten Seite, am fünften Kranken deutlichen Fußklonus bloß in der rechten Seite. An dem vierten Kranken, der vor der Injektion schon deutlichen Patellar- und Fußklonus zeigte, sah man nach der Injektion bedeutende Steigerung der erwähnten Symptome. An einem Kranken mit funktionellem Zitterkrampf sah man nach der Injektion auffallende Steigerung des Krampfes.

c) Rekonvaleszenz nach aufregender schwerer Krankheit.

Wir haben einen Typhuskranken beobachtet, der in der Rekonvaleszenz deutlichen Fußklonus zeigte. Nachdem der Fußklonus nicht mehr nachweisbar



war, haben wir dem Pat. 0,7 ccm 1 promill. Adrenalinlösung injiziert, da konnte man nicht nur den Fußklonus, sondern auch deutlichen Patellarklonus hervorrufen. Der Gesamtkreatininkoeffizient betrug bei diesem Kranken 24,0 mg. An zwei Typhuskranken, die vor der Injektion schon andeutenden Fußklonus am linken Bein zeigten, beobachteten wir nach der Injektion das Auftreten des beiderseitigen deutlichen Fußklonus. An einem anderen Kranken, der am rechten Bein die Andeutung des Fußklonus zeigte, sah man starken Fußklonus des rechten Beins und etwas schwächeren am anderen Bein. An einem weiteren Falle sah man einfache Steigerung des Patellarreflexes.

Wir haben sechs Fälle von Pleuritis ausgewählt, die gesteigerten Patellarreflex zeigten, durch Adrenalininjektion wurde an vier Kranken die weitere Steigerung des Patellarreflexes konstatiert. An einem Kranken darunter sah man undeutlichen Patellarklonus und deutlichen Fußklonus, rechts stärker als links, an einem anderen Kranken, der vorher undeutlichen Fußklonus an beiden Beinen zeigte, sah man bloß links deutlichen Fußklonus. Sonst wurde je ein Fall gesehen, der am rechten oder linken Bein undeutlichen Patellarklonus nachweisen ließ. An einem Kranken mit Mesenterialdrüsentuberkulose sah man nach der Injektion linksseitigen undeutlichen Fußklonus.

d) Chronische Gelenkentzündung.

Wir haben drei Patienten beobachtet, die infolge subakuter Kniegelenkentzündung deutliche Atrophie des Musculus quadriceps femoris zeigten; man konnte an ihnen die fibrilläre Zuckung im Musculus quadriceps femoris, Patellarklonus und Fußklonus konstatieren. Solche Reizerscheinung wurde mit der Linderung der Gelenkschmerzen undeutlich, so daß man nur geringe fibrilläre Zuckungen und schwer auslösbaren Klonus sah. Als wir in solchem Stadium ihnen Adrenalin injizierten, sahen wir wieder lebhafte fibrilläre Zuckungen, und deutlich leicht auslösbaren Patellar- und Fußklonus, ja an einem Kranken konnten wir spontanen Klonus beobachten. Darunter betrug an einem Kranken der Gesamtkreatininkoeffizient 21,2 mg. An einem anderen Kranken, der beiderseitige Fußgelenkentzündung, linksseitige Gonitis und infolgedessen die Atrophie der beiden Musculi gastrocnemii zeigte, beobachtete man deutlichen Patellar- und Fußklonus, die durch Adrenalininjektion heftiger wurden; bei diesem Patienten betrug der Gesamtkreatininkoeffizient 23,8 mg.

An einem Kranken mit rechtsseitiger Gonitis gonorrhoica, der vorher rechtsseitigen undeutlichen Fußklonus zeigte, sah man nach der Injektion rechtsseitigen deutlichen Fußklonus, und beiderseitigen Patellarklonus (rechts stärker als links, dort sogar spontanen Klonus). An einem Patienten mit gonorrhoischer Polyarthritis beobachteten wir nach der Adrenalininjektion beiderseitigen undeutlichen Patellarklonus, unvollkommenen Fußklonus am linken, deutlichen Fußklonus am rechten Bein.

Die oben beschriebenen Tatsachen zeigen uns, daß der Patellar- und Fußklonus ohne die Pyramidenbahnläsion auftreten kann, und durch Adrenalininjektion gesteigert oder hervorgerufen wird. Wir möchten auch nebenbei darauf aufmerksam machen, daß der Patellar- oder Fußklonus nicht selten bloß einseitig auftreten kann, besonders nach der Adrenalininjektion, ohne nachweisbare Ursache bei funktioneller Krankheit. Sonst ist es konstatiert, daß die fibrilläre Zuckung des Muskels durch Adrenalininjektion lebhafter wird.

4. *Adrenalininjektion bei Kranken mit herabgesetztem, eventuell verschwundenem Sehnenreflex. (Hierzu Tafel 18.)*

Hier beschreiben wir das Ergebnis der Adrenalininjektion bei progressiver neuraler Muskelatrophie, Dystrophia musculorum progressiva, Myasthenie, Mor-

bus Addisoni, Beri-Beri, Tabes dorsalis und Spirochaetosis ictero-haemorrhagica (Weilscher Krankheit). In Japan führt die Weilsche Krankheit den Namen „Spirochaetosis icterohaemorrhagica“ seit Endeckung ihres Erregers, Spirocheata icterohaemorrhagiae, durch Prof. *Inada* und Dr. *Ido*.

Beim ersten Fall der progressiven neuralen Muskelatrophie sah man nach der Adrenalininjektion Zunahme der Muskelrigidität, man bemerkte eine schwache Kontraktion beim Beklopfen der Patellarsehne, während vor der Injektion überhaupt kein Patellarreflex auslösbar war. Fibrilläre Zuckung, die schon vor der Injektion bemerkt wurde, wurde heftiger und der Tremor der Extremitäten kam hinzu. Bei dem zweiten Falle konnte man nach der Injektion keine Zunahme der Muskelrigidität konstatieren, dagegen das Auftreten des vorher vollständig verschwundenen Patellarreflexes, der nach 20 Stunden wieder verschwand.

Unter sechs Fällen von Dystrophia muscularis progressiva bemerkte man nach Adrenalininjektion bloß an dem dritten und fünften Falle Zunahme der Muskelrigidität. Am zweiten Falle, bei dem man seit 6 Jahren niemals den Patellarreflex auslösen konnte, sah man nach der Injektion deutliche Kontraktion am Musculus quadriceps femoris bei Beklopfen der Patellarsehnen. Und am dritten und fünften Falle konnte man deutlichen Patellarreflex auslösen, während man ihn vor der Injektion nur undeutlich und schwer nachwies. Am zweiten und dritten Falle empfand der Kranke nach der Injektion eine Besserung des Ganges, besonders konnte der zweite Kranke 10 Stunden nach der Injektion ohne Hilfe der Hände aus der sitzenden Lage aufstehen, was vor der Injektion nicht ausführbar war. Sonst konnte er verschiedene Lage einnehmen, was vor der Injektion nicht möglich war. Solche Adrenalinwirkung dauerte weit länger als seine Gefäßwirkung. Sie hielt manchmal einige Tage an. Um die Adrenalinwirkung sich allmählich entwickeln zu lassen, haben wir dem zweiten, dritten, vierten und sechsten Falle Thyreoidinpräparat gegeben, da sah man nach einigen Wochen ähnliche Wirkung wie bei Adrenalininjektion, Gang und Muskeltonus war im zweiten und dritten Falle verbessert, grobe Kraft war vermehrt.

Im vierten und sechsten Falle haben Adrenalininjektion und Thyreoidineinverleibung nicht geholfen.

An einem Falle von Myasthenie, der herabgesetzte Muskelrigidität und normalen Patellarreflex zeigte, konnte man durch Adrenalininjektion die Steigerung der Muskelrigidität und des Petallarreflexes hervorrufen.

Daß die Asthenie und Adynamie bei Addisonscher Krankheit durch Adrenalininjektion gebessert wird, ist eine bekannte Tatsache. Im ersten Falle von Addisonscher Krankheit sah man 30 Minuten nach der Adrenalininjektion Wiederherstellung der Muskelrigidität und des sehr abgeschwächten Patellarreflexes, nach 3 Stunden war die Muskelrigidität wieder etwas herabgesetzt. Eine zweite Injektion zeigte wieder dasselbe Resultat. Am zweiten Falle, bei dem Muskelrigidität und Patellarreflex stark herabgesetzt war, konnte man 30 Minuten nach der Adrenalininjektion normale Rigidität und übernormalen Patellarreflex nachweisen; diese Veränderung war nach 20 Stunden vollständig verschwunden.

Unter 75 Fällen von Beri-Beri, bei der der Patellarreflex vollständig fehlte, sah man nach der Injektion in zwei Fällen deutliche Kontraktion des Musculus quadriceps femoris beim Beklopfen der Patellarsehne. An zwei Fällen, wo der Patellarreflex schwer auslösbar war, konnte man 30 Minuten nach der Injektion leicht einen deutlichen Patellarreflex hervorrufen. Die Muskelrigidität war durch die Injektion fast nicht geändert.

Wir haben zehn Fälle von Tabes dorsalis mit Hypotonie gewählt, um den Einfluß der Adrenalininjektion auf den Tonus zu studieren. Nur an einem Falle



konnten wir undeutliches Auftreten des Patellarreflexes durch Injektion nachweisen, in anderen neun Fällen war der Patellarreflex dadurch überhaupt nicht hervorzurufen. Um den Muskeltonus objektiv zu messen, sind wir wie folgt vorgegangen. Man ließ dem Kranken in der Rückenlage einen Schenkel mit gestrecktem Knie im Hüftgelenk beugen, ohne den anderen Schenkel von dem Bette zu heben, und ließ den Fuß sich dem Kopf nähern, in dieser Stellung haben wir die Distance zwischen der Stirn und der Fußspitze gemessen. Für Annäherung des Fußes an die Stirn ließ man den Kranken mit seiner Hand nachhelfen, die Distanz in solchen Fällen nennen wir aktive Distanz, im anderen Falle haben wir den Fuß mit unserer Hand forciert möglichst der Stirn genähert, die Distanz in solchem Falle nannten wir passive Distanz. (Tafel 19.)

Im ersten Falle betrug die aktive Distanz 41 cm, die passive 31 cm, 30 Minuten nach der Injektion von 0,5 ccm Adrenalin aktive Distanz 54, passive 48 cm. 3 Stunden nach der Injektion aktive Distanz 51 cm, passive 44 cm. Diesem Falle wurde am nächsten Tage wieder Adrenalin injiziert. Vor der Injektion aktive Distanz 53 cm, passive 41 cm (also größer als vor der ersten Injektion, wahrscheinlich Nachwirkung der ersten Injektion), 30 Minuten nach der Injektion von 0,8 ccm aktive Distanz 68 cm, passive 56 cm. Am vierten Tage war die Distanz noch ziemlich groß, nämlich aktive 63 cm, passive 42 cm. In allen Fällen war die Wirkung nicht dauernd, aber immerhin länger als die Gefäßwirkung von Adrenalin. Im zweiten Falle vor der Injektion aktive Distanz 61 cm, passive 43 cm, 30 Minuten nach der Injektion aktive Distanz 67 cm, passive 46 cm. Im dritten Falle vor der Injektion aktive Distanz 68 cm, passive 51 cm, nach der Injektion passive Distanz 69 cm. Im vierten Falle vor der Injektion aktive Distanz 41 cm, passive 30 cm, nach der Injektion aktive 58 cm, passive 40 cm. Für weiteres verweisen wir auf die Tabelle 19. Man sieht, abgesehen von dem achten Falle, ziemlich deutliche Tonussteigerung, d, h. Vergrößerung der Distanz zwischen der Fußspitze und der Stirn.

Man wird sehen, daß die Wirkung des Adrenalins länger dauert als seine Gefäßwirkung, und daß der Eintritt der Wirkung auch manchmal etwas später erscheint, wie im sechsten Falle zu sehen ist. Bei diesem sah man 30 Minuten nach der Injektion fast keine Wirkung des Adrenalins, während man 1 Stunde danach deutliche Wirkung auf den Muskeltonus wahrnahm.

Es ist bekannt, daß bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica (Weilscher Krankheit) die Muskelschwäche und das Verschwinden des Patellarreflexes vorkommt. Wir haben an mehreren Fällen Adrenalin injiziert und bemerkt, daß der verschwundene oder abgeschwächte Patellarreflex wieder lebhafter wurde. Gelegentlich möchten wir hervorheben, daß durch Adrenalin die grobe Kraft des Kranken erhöht wird. Ein Patient, der tobsüchtig, aber doch kraftlos war, wurde durch Adrenalininjektion so kräftig, daß die Umstehenden ihn nicht mehr auf dem Bett festhalten konnten. An anderen Fällen konnten wir die Vermehrung der groben Kraft durch das Dynamometer feststellen.

5. Einfluß der Adrenalininjektion bei verschiedenen Krankheiten. (Hierzu Tafel 20.)

Einem Paralytiker, der Steigerung der Muskelrigidität und des Patellarreflexes zeigte, injizierte man 0,5 ccm 1 promill. Adrenalinlösung, da sah man deutliche Steigerung der Muskelrigidität und der Sehnenreflexe. Einem Kranken mit Hypoglossuslähmung, der eine gesteigerte Muskelrigidität und Sehnenreflexe zeigte, wurde 0,8 ccm Adrenalin injiziert, dabei sah man außer der Steigerung der Rigidität und der Reflexe Fußklonus, spontanen Klonus der Unterextremitäten und Tremor auftreten. Bei einem Kranken mit Friedreichscher Krankheit ohne



Patellarreflex sah man Vermehrung des Tremors. An einem Falle von Tomsenscher Krankheit, der vor der Injektion normale Muskelrigidität und herabgesetzten Patellarreflex zeigte, bemerkte man nach der Injektion von Adrenalin Vermehrung der Muskelrigidität und auffallend gesteigerten Patellarreflex, ja sogar am rechten Bein angedeuteten Fußklonus.

An einem Falle von Wilsonscher Krankheit sah man nach der Adrenalininjektion eine weitere Steigerung des Patellarreflexes und der unwillkürlichen choreatischen Bewegung der Extremitäten. Kurz, man sah nach der Adrenalininjektion an jedem Kranken die Steigerung der Sehnenreflexe und der Muskelrigidität, und wenn Tremor vorhanden ist, so konstatierte man immer Heftigerwerden desselben.

6. Einfluß der Adrenalininjektion auf den Kreatiningehalt des Tagesharns. (Hierzu Tafel 21.)

Wir haben oben gesagt, daß durch Adrenalininjektion eine Steigerung des Muskeltonus und der Sehnenreflexe resultiert. Wenn diese Tonussteigerung und Reflexsteigerung durch Erregung des sympathischen Tonus verursacht sind, so muß man bei dieser Tonussteigerung auch die Vermehrung der Kreatininausscheidung konstatieren. Von diesem Standpunkt aus haben wir die Veränderung des Muskeltonus und der Sehnenreflexe und den Kreatiningehalt des Tagesharns vor und nach der Adrenalininjektion genau berücksichtigt. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle XXI genau zu sehen. An drei Fällen von Rückenmarkssyphilis, an einem Falle vou Druckmyelitis durch Wirbelkaries, an zwei Fällen von Hirnsyphilis, an zwei Fällen von postapoplektischer Hemiplegie, an einem Falle von Paralysis agitans, an einem Falle von Paralyse, an je einem Falle von traumatischer Neurose und Hysterie, an je drei Fällen von Neurasthenie und Typhus abdominalis, an zwei Fällen von chronischem Kniegelenkentzündung, an drei Fällen von Muskeldystrophie, und an einem Falle von Addisonscher Krankheit injizierte man 0,5—1,0 ccm von 1 promill. Adrenalin, und maß Kreatinin und Gesamtkreatinin vor und nach der Injekion. Man sah immer deutliche Vermehrung des Kreatinins im Harn, mit Ausnahme eines Falles von Muskeldystrophie. Besonders sah man an einem Falle von postapoplektischer Hemiplegie die Steigerung des Gesamtkreatininkoeffizienten von 14,8 mg auf 22,0 mg, an einem Falle von Neurasthenie von 22,0 mg auf 32,0 mg, an einem Falle von Typhus abdominalis von 17,7 mg auf 39,8 mg.

Um zu sehen, ob solche Steigerung der Kreatininausscheidung durch Steigerung der Körpertemperatur verursacht ist, haben wir bei der Adrenalininjektion an acht Kranken die Körpertemperatur vor und nach der Injektion gemessen. Die Adrenalininjektion verursachte keine große Steigerung der Temperatur, die durch Injektion erreichte höchste Temperatur war bloß 37,2°. Solche kleine Temperatursteigerung genügt nicht, die erwähnte Vermehrung der Kreatininausscheidung zu erklären. Dieses Resultat der Kreatininuntersuchung stützt die Annahme, daß die Tonussteigerung des Muskels und die Reflexsteigerung durch Erregung des sympathischen Tonus bewirkt werden.

Wie erwähnt, haben wir durch Adrenalininjektion einige Besserung der Symptome der Muskeldystrophie erzielt, so haben wir an vier Kranken von Muskeldystrophie versucht, denselben Zweck durch innerliche Verabreichung von Thyreoidintabletten zu erreichen. Bloß an einem Kranken beobachtete man nach der Thyreoidinmedikation mäßige Besserung der Symptome, gerade in diesem Falle war die Kreatininvermehrung im Harn deutlich, ebenso wie nach der Adrenalininjektion, während an den anderen Kranken die Kreatininvermehrung im Vergleich nicht genügend deutlich war.



7. Die zusammenfassende Besprechung der klinischen Ergebnisse.

Aus den Ergebnissen der Harnuntersuchung bei verschiedenen Krankheiten konnten wir feststellen, daß die Kreatinmenge des Tagesharns besonders bei der Pyramidenbahnläsion, zum Beispiel bei Hirn- und Rückenmarksyphilis, Hemiplegie und spastischer Spinalparalyse auffallend sich vermehrt. Daraus ersieht man, daß auch beim Menschen die Pyramidenbahnläsion die Steigerung des sympathischen Tonus bewirkt. Dagegen beobachtete man bei Tabes dorsalis mit der Hypotonie und an progressiver Muskeldystrophie deutliche Verminderung des Kreatinins im Tagesharn, was natürlich auf die Herabsetzung des sympathischen Tonus zurückzuführen ist, obwohl bei der letzten Krankheit auch die Verminderung der Muskulatur in Rechnung kommt. Bei Starrkrampf sah man hochgradige Steigerung der Kreatininausscheidung im Harn. Die Adrenalininjektion hat bei allen Fällen die Vermehrung des Kreatinins im Tagesharn hervorgebracht. Aus dieser Beobachtung kann man wohl glauben, daß der sympathische Tonus auch beim Menschen vorhanden ist.

Es ist bekannt, daß bei der Pyramidenbahnläsion die Rigiditätsvermehrung und Sehnenreflexsteigerung, unter anderen der Patellarklonus und der Fußklonus vorkommen. Daß die fibrilläre Zuckung bei gewissen Arten der Muskelatrophie, wie zum Beispiel bei der amyotrophischen Lateralsklerose und der progressiven spinalen Muskelatrophie auftritt, ist auch bekannt.

Wir haben studiert, wie die erwähnten Symptome durch die Adrenalininjektion beeinflußt werden. Dem Kranken, der als Symptome der Pyramidenbahnläsion die Steigerung des Patellarreflexes, Fußklonus und Patellarklonus zeigte, wurde 0,8 ccm 1 proz. Adrenalinlösung injiziert. 30 Minuten nach der Injektion konnte man feststellen, daß die Rigidität und der Patellarreflex noch weiter gesteigert wurden und der Patellar- und Fußklonus leichter auslösbar und heftiger wurde. Im Falle, wo der Klonus heftig war, sah man manchmal spontanen Klonus auftreten. Weil wir beobachtet haben, daß der Klonus durch Adrenalininjektion gesteigert wird, so haben wir versucht und festgestellt, daß bei dem Kranken mit Pyramidenbahnläsion, der vor der Injektion den gesteigerten Patellarreflex aber keinen Klonus oder die Andeutung des Klonus zeigte, nach der Adrenalininjektion deutlicher Patellar- oder Fußklonus, ja manchmal beide gleichzeitig auftraten. Es ist uns eingefallen, daß der Fußklonus manchmal im Verlaufe des Typhus abdominalis beobachtet wird. So haben wir einen Patienten ausgewählt, der in Rekonvaleszenz des Typhus abdominalis deutlichen Fußklonus zeigte. Wir warteten nun ab, bis der Fußklonus nicht mehr leicht auslösbar wurde, dann injizierten wir ihm Adrenalin; da konnte man jetzt nicht nur den Fußklonus, sondern auch den Patellarklonus



sehr leicht hervorrufen. Bei diesem Kranken war der Kreatiningehalt im Harn vermehrt. Weil sein Körpergewicht in diesem Stadium zunahm, so kann man diese Kreatininvermehrung im Harn nicht auf Degeneration der Körpermuskeln zurückführen, sondern muß sie durch sympathische Tonussteigerung der Muskeln erklären. Bei der Adrenalininjektion durch die Patellar- und Fußklonus hervorgerufen wurde, war der Kreatiningehalt des Harns noch mehr gesteigert.

Wir haben seither wiederholt das Adrenalin Typhuskranken injiziert, und bemerkten sehr häufig, daß der Patellar- oder Fußklonus, manchmal beide, deutlich auftraten.

Es schien uns dadurch sehr wahrscheinlich, daß der Patellar- und Fußklonus ohne Pyramidenbahnläsion durch Steigerung des sympathischen Tonus hervorgerufen werden. Wir haben passende Fälle von Neurasthenie, die besonders den gesteigerten Patellarreflex zeigten, ausgewählt und 0,8 ccm Adrenalinlösung subcutan injiziert, dann konnten wir überraschenderweise in über der Hälfte der Fälle deutliches Auftreten des Patellar- oder Fußklonus konstatieren. So haben wir weiter bei Hysterie, traumatischer Neurose, Pleuritis, Mesenterialdrüsentuberkulose, die gesteigerten Patellarreflex zeigten, Adrenalin injiziert, und konnten das Auftreten des Patellar- oder Fußklonus feststellen. Wir möchten hier etwas über den Patellar- und Fußklonus sprechen. Es ist bekannt, daß bei Neurasthenie, Hysterie, Psychosen, Urämie, und bei anderen aufgeregten Kranken z. B. Tuberkulösen, auch gelegentlich bei gesunden nach einer schweren Anstrengung der Fußklonus auftritt. Solchen Fußklonus hat *Babinski*[46]) gegen den echten Fußklonus, der durch Pyramidenbahnläsion hervorgerufen wird, unechten Fußklonus (Pseudofußklonus) genannt. Dieser Pseudofußklonus soll kürzer dauernd und in seinen Oscillationen unregelmäßiger sein als der echte. Sonst werde der echte Fußklonus unabhängig von allgemeinen Aufregungszuständen immer wieder hervorgerufen und auch bei aktiv ganz schlaffen Muskeln erhalten, während der Pseudofußklonus oft bloß auftrete, wenn man den Fuß gegen einen Widerstand aktiv plantar flektieren läßt. *Lewandowsky*[45]) teilte solche Meinung, dagegen traten manche z. B. *Sahli*[44]) dieser Behauptung entgegen. Er meint, daß der Mechanismus in beiden Fällen wahrscheinlich der nämliche ist, wenn auch das eine Mal eine bloß funktionelle, das andere Mal eine anatomische Ursache zugrunde liegt. *K. Tsuji*[47]) hat 1913 publiziert, daß er an den Rekonvaleszenten von Typhus abdominalis häufig das Auftreten des Fußklonus beobachtete, er wollte die Ursache solches Klonus in Neuritis oder in Muskelveränderung bei dieser Krankheit sehen. *Mino*[48]) hat 1919 auf dem japanischen Kongreß für innere Medizin mitgeteilt, daß er in 39 Fällen unter 69 von ihm beobachteten Typhuskranken, also in 56% den Fußklonus auslösen konnte. Und er



betonte dabei, daß er manchmal betreffs der Deutlichkeit des Fußklonus gewisse Differenz unter beiden Beinen bemerkte, daraus schloß er, daß dies organisch verursacht sei, und nahm Muskeldegeneration durch Typhustoxin als Ursache desselben an.

Wir haben, wie beschrieben, beobachtet, daß der unvollkommene Fußklonus mit unregelmäßigen Oscillationen und kurzer Dauer auch bei der Pyramidenbahnläsion vorkommt wie bei funktionellen Krankheiten und, daß solcher unvollkommene Fußklonus durch Adrenalininjektion in einen vollkommenen Klonus mit regelmäßigen Oscillationen und von langer Dauer umgewandelt wird. Auch haben wir wie erwähnt beobachtet, daß man bei Typhuskranken nach der Adrenalininjektion nicht nur typischen Fußklonus, sondern auch typischen Patellarklonus auslösen konnte. In dem Falle, wo durch Adrenalininjektion der Fußklonus oder der Patellarklonus bei Neurasthenie hervorgerufen wurden, sah man manchmal, daß die Intensität derselben an beiden Beinen nicht gleich war, daß sie sogar bloß in einer Seite deutlich auftraten. Nach diesen Erfahrungen behaupten wir, daß der Patellar- und Fußklonus nicht nur bei der Pyramidenbahnläsion, sondern auch bei funktionellen Krankheiten und bei Typhus abdominalis durch Steigerung des sympathischen Tonus hervorgerufen werden. Echter und unechter Fußklonus sind nicht nur klinisch schwer differenzierbar, sondern auch ihrem Wesen nach ganz gleich.

Von diesem Standpunkt betrachtet, sind der Patellar- und Fußklonus kein pathognomonisches Zeichen von Pyramidenbahnläsion, sie kommen bloß sehr häufig bei Pyramidenbahnläsion vor, weil der sympathische Tonus bei dieser Affektion zu steigen pflegt. Also wenn durch irgendeine Ursache der sympathische Tonus genügend gesteigert wird, so sieht man das Auftreten des Patellar- und Fußklonus. Die Steigerung des Sehnenreflexes (Auftreten des Klonus) bei Pyramidenbahnläsion wird gewöhnlich durch Unterbrechung der in der Pyramidenbahn verlaufenden reflexhemmenden Bahn erklärt. Daß diese Theorie für die Erklärung aller klinischen Tatsachen mangelhaft ist, wurde schon lange bemerkt. *Mann*[49]) hat seiner Zeit in seinem Referate (1897) dies folgenderweise ausgedrückt: „Allen diesen Theorien vom Wegfall der Hemmungsbahnen haftet vor allem der Mangel an, daß sie das erste Stadium der Schlaffheit und des Reflexverlustes nicht erklären. Beim Wegfall der Hemmung müßte ja die Steigerung von Reflexen und Tonus sofort auftreten und nicht erst, wie es der Fall ist, nach etwa 8—10 Tagen oder noch später. Wenn man auch in manchen die Annahme eines allgemeinen „Schocks“ zur Erklärung der anfänglich darniederliegenden Tätigkeit des Rückenmarkes heranziehen konnte, so war diese Erklärung doch nicht für alle Fälle angängig. Man hat daher mehrere andere Theorien aufgestellt. Daß die Theorie von dem Wegfall hemmender Großhirneinflüsse nicht



alle Tatsachen zu erklären vermag, wird schon seit längerer Zeit empfunden.

Speziell hat die Beobachtung, daß bei hochsitzender totaler Querläsion des Rückenmarkes dauernd schlaffe Lähmung mit Fehlen der Reflexe bestehen können, die Theorie wankend gemacht."

Aber in letzter Zeit herrscht auch eine andere Vorstellung. Über den Fortfall der Hemmung bei Pyramidenbahnläsion äußert sich *M. Lewandowsky*[45]) in seinem Handbuch für Neurologie dahin: „Nicht immer, wenn nach der Ausschaltung eines Teiles des zentralen Nervensystems sich die Erregbarkeit eines anderen Teiles gesteigert zeigt, handelt es sich um den Fortfall einer Hemmung. Es besteht die Tatsache, daß vielfach Teile des zentralen Nervensystems nach der Isolierung aus der Verbindung mit anderen Teilen ihre Erregbarkeit steigern, ohne daß wir die Ursache dieser Erregbarkeitsänderung genauer definieren könnten. Diese Erscheinung ist von *H. Munk*[50]) mit dem Namen der Isolierungsveränderung belegt worden. Sie treten im allgemeinen nicht sofort nach dem isolierenden Eingriff auf, wie der Fortfall einer Hemmung, sondern erst einige Zeit nachher, und sie verstärken sich dann allmählich. Ein Beispiel ist wahrscheinlich die Steigerung der Sehnenreflexe, als Zeichen einer Erregbarkeitssteigerung des Rückenmarkes nach dieser Abtrennung von den höheren Hirnteilen."

Nach unseren Untersuchungen wurde es klar, daß die Erregbarkeitssteigerung nach der Isolierung von höheren Zentren hauptsächlich durch die Steigerung des sympathischen Tonus verursacht ist. Wir konnten leider von unseren Untersuchungen nicht feststellen, ob bei der Isolierungsveränderung auch der motorische Tonus gesteigert oder umgekehrt herabgesetzt ist, und ob außerdem ein anderer Erregbarkeitszustand gleichzeitig vorhanden ist.

Munk hat schon gleiches an Affen beobachtet, er konnte nämlich an Affen außer sog. „Rindenreizcontracturen", die direkt nach der Operation durch einen von der schlecht heilenden Wunde ausgehenden Reiz auftraten, spät auftretende sog. „Dauer contracturen" erzeugen. Klinisch beobachtet man gewöhnlich direkt nach dem Insult der Apoplexie ganz schlaffe Extremitäten; die Rigiditätssteigerung der gelähmten Extremitäten tritt erst nach Wochen oder Monaten auf, dann erscheint die Steigerung des Sehnenreflexes, Patellar- und Fußklonus. In diesem Stadium ist der Kreatingehalt im Harn bedeutend vermehrt. Dagegen sieht man nicht selten direkt nach der Hirnblutung tonische oder klonische Krämpfe (Frühcontracturen). Solche Rigiditätssteigerung ist mit der primären Tonussteigerung bei Tierversuchen gleichzustellen und ist vielleicht nicht durch Isolierungsveränderung, sondern durch die Reizung der höheren motorischen Zentren verursacht.

Aus der erwähnten Auseinandersetzung geht hervor, daß die Annahme des sympathischen Tonus genügt, um die Reflexsteigerung bei der Pyramidenbahnläsion zu erklären.

Was die dauernde schlaffe Lähmung mit Fehlen der Reflexe bei hochsitzender totaler Querläsion des Rückenmarkes betrifft, möchten wir folgendes anführen.

Bastian[51]) hat zuerst als das gesetzmäßige Verhalten behauptet, daß Erkrankungen resp. Verletzungen, welche zu einer totalen Unterbrechung der Leitung in höheren Rückenmarkssegmenten führen, ein Erlöschen aller ins Bereich des unteren Rückenmarksabschnittes fallender Reflexe und Sehnenphänomene bedingen. Die Behauptung wurde vor allem von *Bruns* akzeptiert.

Bastian hat zur Erklärung desselben sich *Jacksons*[52]) Theorie angeschlossen, nach welcher der Tonus und die Reflextätigkeit einmal unter einer hemmenden Einwirkung seitens des Großhirns und zweitens einer erregenden, vom Kleinhirn ausgehenden stehen soll. Und daher muß die Läsion der Pyramidenbahn (bei Hemiplegie) die Reflexsteigerung, und Hypertonie, dagegen die Unterbrechung beider Bahnen bei der totalen Querläsion Reflexaufhebung und Atonie zur Folge haben.

Egger[53]) trat dieser Annahme von *Bastian* entgegen. Obgleich er selbst einen Fall beobachtet hat, bei welchem nach hochsitzender totaler Querläsion dauernd die Reflexe fehlten, war er trotzdem der Meinung, daß *Bastians* Theorie nicht der Wirklichkeit entspreche, und behauptete: Die Fälle, in denen die Reflexe dauernd fehlten, ließen sich durch die Annahme einer Ausschaltung des erregenden Cerebellareinflusses nicht erklären, denn einerseits fehlten die Reflexe durchaus nicht bei allen Kleinhirntumoren, anderseits gäbe es zweifellos auch Fälle von Querläsion, in denen die Reflexe bestehen bleiben.

In letzter Zeit wurde von vielen Autoren festgestellt, daß auch bei hochsitzender totaler Querläsion des Rückenmarkes die Reflexsteigerung im Bereich der unteren Rückenmarkssegmente auftritt.

Trotzdem ist es nicht zu negieren, daß bei einer die Querläsion des Rückenmarks in Hals- und Dorsalteil tief schädigenden Erkrankung die Lähmung nicht selten eine schlaffe ist und mit dem Verschwinden des Sehnenreflexes einhergeht. Zur Erklärung nahm *Sternberg* an, daß in den Fällen, in welchen die Reflexe bei Quertrennung dauernd fehlten, es sich um Reizwirkung der Läsion gehandelt habe, welche die spinalen oberhalb des Reflexzentrums gelegenen Hemmungszentren in Erregung versetzten und so zum Verschwinden der Reflexe führen. Dieser Meinung schlossen sich ziemlich viele Autoren an.

Daß für dieses Verschwinden der Reflexe bei totaler Querläsion des Rückenmarkes die Reizwirkung der Läsion (oder Schock) nicht immer verantwortlich ist, kann man aus dem Ergebnis *Trendelenburgs*[536])



ersehen, daß er auch bei reizloser Ausschaltung des Rückenmarkes durch Kälte die Reflexe der tieferen Partie aufhören sah.

Oppenheim[54]) glaubt dagegen, daß es sich aus folgenden Umständen erklärt und drückte dies in seinem Lehrbuch (S. 137) wie folgt aus: „1. Bei Verletzungen, um die es sich sehr häufig handelt, spielt die Schockwirkung eine große Rolle, die je nach der Intensität des Eingriffs usw. sich auf eine verschiedene lange Zeit erstrecken kann. So habe ich namentlich auch in den letzten Jahren eine Reihe von Fällen gesehen, in denen die unmittelbare Folge der Enucleation einer das Rückenmark im Cervical- oder Dorsalteil komprimierenden Geschwulst der Übergang der spastischen Lähmung in die schlaffe mit völligem Erlöschen der Reflexe und Sehnenphänomene war — ein Zustand, der sich bei günstigem Verlauf in wenigen Wochen zurückzubilden pflegte. 2. Auch die materiellen Folgen der Verletzung beschränken sich oft nicht auf die direkt getroffene Partie des Rückenmarks, sondern greifen weit über sie heraus. 3. Die völlige Durchtrennung des Rückenmarks schafft für den unterhalb des Ortes der Läsion gelegenen Abschnitt veränderte Lebensbedingungen, namentlich wird auch die Blut- und Lymphzirkulation gestört usw. und auf diesem Wege kann die Funktion des Rückenmarks mehr oder weniger schwer gestört werden. 4. Wie es schon unter diesen Verhältnissen zu degenerativen Veränderungen in denjenigen Gebieten des Rückenmarks und seiner Wurzeln kommen kann, welche als Reflexbogen dienen, so liegt es ganz besonders in der Natur der Erkrankungen, welche zu Rückenmarkskompression führen, begründet, daß sich degenerative Veränderungen im ganzen Rückenmark — insbesondere auch in den Vorderhornzellen und den Wurzeln des Lendenteils —, sowie in den peripheren Nerven und Muskeln ausbilden, welche das Schwinden der Reflexe usw. erklären.“

Ob durch die erwähnte Vorstellung *Oppenheim* alle Fälle einwandfrei erklärbar sind, scheint uns sehr fraglich.

In neuerer Zeit wurden zur Erklärung dieser Zustände von *v. Monakow* Diaschise-Wirkung angenommen, die *Sahli*[44]) als neurodynamische Fernwirkungen bezeichnet. Solche neurodynamische Fernwirkungen beruhen nach *Sahli* einerseits auf Hemmungswirkungen und anderseits auf der Unfähigkeit nervöser Zentralapparate, ihrer physiologischen Aufgabe nachzukommen, wenn sie der normalen Erregungen von seiten der physiologisch mit ihnen verbundenen Teile entbehren. Außer diesen neurodynamischen Fernwirkungen nahm *Sahli* auch an, daß bei der Schädigung der Rückenmarksfunktionen unterhalb der Läsionsstelle auch Störungen der Blut- und Lymphversorgung in dem abgetrennten unteren Teil des Rückenmarkes eine große Rolle spielen, die gerade bei vollkommenen, zerstörenden Querläsionen besonders schwer ausfallen werden.



Wir haben *Munks* Meinung, die das Vorhandensein der reflexhemmenden Fasern negiert, akzeptiert, und wollten die Tonussteigerung bei Pyramidenläsion durch Steigerung des sympathischen Tonus erklären.

So muß man bei der Erklärung der dauernden schlaffen Lähmung mit Fehlen der Reflexe bei hochsitzender totaler Querläsion des Rückenmarkes natürlich das Ausbleiben der Steigerung des motorischen Tonus annehmen. Wie solches Ausbleiben in der Tat vorkommt, kann man nicht entscheidend angeben; wir haben beim Experiment gesehen, daß die Steigerung des sympathischen Tonus bei Pyramidenbahnläsion je nach dem Individuum variiert. Es sind uns leider nicht alle Vorbedingungen bekannt, die die Steigerung und die Herabsetzung des sympathischen Tonus bedingen. Und weil es bekannt ist, daß die dauernde schlaffe Lähmung unterhalb der totalen Rückenmarksläsion nicht beim Tiere (abgesehen von dem Experiment von *Sherrington* an Affen) nachweisbar ist, so verzichteten wir darauf, dies experimentell weiter zu untersuchen. Wir möchten hier bloß darauf hinweisen, daß *Bastians* Annahme dafür nicht belanglos ist, wenn er einen erregenden Impuls des Kleinhirns auf das Reflexzentrum des Rückenmarks annahm. Es ist eine bekannte Tatsache, daß einerseits bei Kleinhirnleiden der Patellarreflex manchmal abgeschwächt oder verschwunden ist, anderseits der Muskeltonus dabei herabgesetzt ist. So ist es wohl möglich, daß das Kleinhirn einen erregenden Impuls auf das Reflexzentrum des sympathischen Tonus im Rückenmark gibt und daß die Ausschaltung dieses Impulses durch totale Rückenmarksläsion das Ausbleiben der Steigerung des sympathischen Tonus evtl. auch die Herabsetzung des motorischen Tonus*) bewirken kann. Natürlich kann man auch bei unserer Vorstellung der sympathischen Tonussteigerung ebenso neurodynamischen Einfluß und Zirkulationsstörung als Ursache sowohl des Ausbleibens der Steigerung des sympathischen Tonus als auch der Herabsetzung des motorischen Tonus annehmen.

Eggers Einwand gegen die Theorie *Bastians* ist für unsere Annahme nicht geltend, weil wir keine reflexhemmende Faser annehmen, deren Ausfall die Steigerung des Reflexes ausnahmslos bedingen solle. Aber was die Steigerung des sympathischen Tonus als Ursache der Reflexsteigerung betrifft, ist es ganz anders, weil die Steigerung des sympathischen Tonus durch verschiedene Bedingungen beeinflußt wird. Und so ist es auch möglich, daß die Steigerung des sympathischen Tonus trotz des Ausschaltens der erregenden Faser durch andere Bedingungen hervorgerufen wird.

---

*) Darüber werden wir weiter experimentell untersuchen und bei nächster Gelegenheit wieder darauf zurückkommen.



Wir wollen die hemmenden Fasern in der Pyramidenbahn nicht direkt negieren, aber wir möchten hervorheben, daß man für die Reflexsteigerung nach der Pyramidenbahnläsion die allmähliche Steigerung des sympathischen Tonus berücksichtigen sollte.

Wir haben sonst beobachtet, daß die fibrillären Zuckungen, die wir bei zentraler Lähmung, bei der progressiven spinalen Muskelatrophie und bei der traumatischen Neurose beobachten, durch Adrenalininjektion gesteigert wurden, und zwar nicht nur die Steigerung der Zuckungen an der Stelle, wo man schon vor der Injektion sie gemerkt hat, sondern auch neues Auftreten derselben, wo man sie vorher nicht gesehen hat. Daraus ersieht man, daß solche fibrilläre Zuckungen wenigstens zum Teil durch Steigerung des sympathischen Tonus hervorgerufen sind. Wir behaupten somit nicht, daß alle fibrilläre Zuckungen durch Steigerung des sympathischen Tonus verursacht sind, es gibt auch wohl eine fibrilläre Zuckung anderer Genese, aber solche Zuckungen werden auch durch Adrenalininjektion gesteigert. Man beobachtet häufig beim Neurastheniker fibrilläre Zuckungen an den Augenlidern, die wohl durch Steigerung des sympathischen Tonus hervorgerufen sind; diese Zuckungen an den Augenlidern werden immer durch Adrenalininjektion lebhafter. Es ist auch bekannt, daß bei der Adrenalininjektion die Zitterung der Extremitätenenden hervorgerufen wird. Wir haben bei subakuter, evtl. chronischer Kniegelenkentzündung Patellar- und Fußklonus und fibrilläre Zuckungen am atrophischen M. quadriceps beobachtet. Diese Erscheinungen wurden immer durch Adrenalininjektion lebhafter. Wieso der sympathische Tonus bei solcher Gelenkaffektion gesteigert ist, können wir leider nicht bestimmt sagen. Man kann aber folgende 3 Möglichkeiten hervorheben: 1. Es ist bekannt, daß der Reflextonus[55]) von tiefen Empfindungen, zum Beispiel von Muskelsinne, Sehnen- und Gelenkempfindung[56]) ausgelöst wird, so ist es möglich, daß der sympathischen Tonus der betreffenden Extremität durch Reizung der Gelenkfläche reflektorisch gesteigert wird. 2. Es ist ein biologisches Gesetz, daß bei der Entzündung eines inneren Organs die betreffende Stelle durch tonische Kontraktion entsprechender Muskeln gegen äußere Angriffe geschützt wird, wie die Bauchmuskelkontraktion bei der Appendicitis oder Gallensteinkolik. So ist es möglich, daß das affizierte Gelenk durch tonische Spannung der umgebenen Muskel geschützt wird. 3. Wir haben bei der Erklärung der Steigerung des sympathischen Tonus bei Pyramidenbahnläsion angeführt, daß dabei die sympathische Innervation gesteigert wird, um die Inaktivitätsatrophie zu unterdrücken. Hier kann man sich ähnlich vorstellen, daß der sympathische Tonus gesteigert ist, um den M. quadriceps femoris möglichst vor der weiteren Atrophierung zu schützen, weil der M. quadri-



ceps bei solcher Affektion von hochgradiger Atrophie befallen wird. Jedenfalls ist es für uns festgestellt, daß die erwähnte Tonussteigerung mit Gelenkschmerzen parallel ab- und zunimmt, und bei dieser Affektion der Kreatiningehalt des Harns gesteigert wird, natürlich muß man betreffs des letzten die Degeneration des Muskels in Rechnung ziehen, weil es bekannt ist, daß das Harnkreatinin bei Muskeldegeneration vermehrt ist.

Es ist bekannt, daß bei Paralysis agitans verschiedene Symptome von Sympathicuserregung konstatiert werden. So haben wir anfangs geglaubt, daß die auffallend gesteigerte Rigidität des Muskels wohl auf der Steigerung des sympathischen Tonus zurückzuführen ist, aber das Resultat der Harnuntersuchung hat die Vermutung widerlegt. Der Kreatiningehalt des Harns dieser Kranken war mäßig gesteigert, der Gesamtkreatininkoeffizient betrug beim ersten Falle 24,1 mg, beim zweiten Falle 20,0 mg, beim dritten Falle 21,2 mg. Die Kreatininvermehrung ist nicht genügend groß, die hochgradige Rigidität bei dieser Krankheit zu erklären, weil wir bei Rückenmarkssyphilis, die keine so hochgradige Rigidität zeigte, immer noch größere Vermehrung des Gesamtkreatininkoeffizients beobachteten. Wir möchten folgendes bemerken: Zitterbewegung, die bei der Steigerung des sympathischen Tonus vorkommt, z. B. der Tremor der Hände und fibrilläre Zuckungen der Augenlider bei Neurasthenie, Tremor nach der Adrenalininjektion wird nie durch den Willen beeinflußt, dagegen Tremor bei Paralysis agitans wird mit der Strebung des Patienten zuweilen gut unterdrückt. Aus solchen Tatsachen ersieht man, daß die Tonussteigerung bei Paralysis agitans nicht als eine einfache Steigerung des sympathischen Tonus aufzufassen ist. An einem Falle war der Patellarreflex wegen starker Agitation undeutlich auszulösen, an einem anderen Falle war er etwas gesteigert, die Adrenalininjektion hat dabei nichts geändert, dagegen in einem Falle war der Patellarreflex ziemlich deutlich, und durch Adrenalininjektion gesteigert. Wir glauben, daß das undeutliche Auftreten der Reflexsteigerung auf den allzustark gesteigerten Muskeltonus zurückzuführen ist, wie wir experimentell erfahren haben. Adrenalininjektion hat sonst den Tonus und die Zitterung bei Paralysis agitans gesteigert. Bei posthemiplegischer Athetosis hat man bemerkt, daß die charakteristische Bewegung nach der Adrenalininjektion lebhafter wurde, also solche unwillkürliche Bewegung wird durch die Steigerung des sympathischen Tonus beeinflußt.

In einem Falle von Miliartuberkulose (meningealem Typus) sah man deutliche Steigerung des Gesamtkreatininkoeffizienten im Harn, er betrug 30,1 mg. Also war dabei der sympathische Tonus auffallend gesteigert. In diesem Falle und in einem anderen Falle von eitriger Meningitis hat man bei der Obduktion den Kreatingehalt der Muskeln untersucht, er war bedeutend größer als bei anderen Leichen.





An einem Falle von Myotonia congenita wurde der Gesamtkreatininkoeffizient bestimmt; er betrug 8 mg, war also auffallend geringer als bei normalen Leuten. Bei diesem Kranken war der Patellarreflex schwer auslösbar, und durch Adrenalininjektion mäßig gesteigert. Aus diesem Resultate schließen wir, daß bei diesem Falle von Myotonia congenita der sympathische Tonus herabgesetzt ist; und in der Tat war die Rigidität des Muskels etwas herabgesetzt. Der abnorme Zustand bei dieser Krankheit, d. h. das abnorm lange Zurückbleiben der willkürlichen Muskelkontraktion läßt uns an *Kunos* Angabe erinnern, daß der Schenkel des Frosches nach der Muskelkontraktion durch Ischiadicusreizung eine Zeit lang verkürzt blieb, worin er den Muskeltonus ersah. Es ist möglich, daß Myotonia congenita etwa als eine Art der atypischen Steigerung des motorischen Tonus aufzufassen sind.

Wir haben an 6 Fällen von progressiver Muskeldystrophie Abnahme der Muskelrigidität bemerkt, in einem dritten Falle bemerkte man schwer auslösbaren Patellarreflex an dem rechten Schenkel, in einem fünften Falle abgeschwächten Patellarreflex an beiden Schenkeln, sonst war an den anderen Kranken der Patellarreflex vollständig verschwunden. Die Messung des Kreatininkoeffizienten (Gesamtkreatininkoeffizienten) im Harn ergab beim zweiten Patienten 11,0 (13,0) mg, beim dritten Falle 12,8 (15,5) mg, beim vierten Kranken 10,8 (13,1) mg, beim sechsten Falle 14,8 (17,0) mg. Also war bei den drei ersten Fällen der Kreatinstoffwechsel herabgesetzt. So kann man daraus wohl schließen, daß bei dieser Krankheit der sympathische Tonus herabgesetzt ist, was auch von dem Verschwinden des Patellarreflexes zu vermuten ist, obwohl hier für die Abnahme des Kreatininkoeffizienten die Verminderung der Muskelsubstanz durch Atrophie in Rechnung gezogen werden muß. Im sechsten Falle war der Gesamtkreatininkoeffizient normal. *Meyer* hat hervorgehoben, daß das Harnkreatinin bei der progressiven Muskeldystrophie dann vermehrt ist, wenn die Muskeldegeneration stark fortschreitend ist. Bei unserem vierten Falle kann man wohl dasselbe annehmen, weil der Kreatininkoeffizient nicht herabgesetzt war, während die Rigiditätsabnahme und das Verschwinden des Patellarreflexes die Tonusabnahme verraten. Beim zweiten Falle bemerkten wir nach der Adrenalininjektion die Vermehrung des Kreatinins im Harn, die Rigidität der Muskeln etwas vermehrt, so daß der Kranke eine gewisse Lage einnehmen konnte, was vorher kaum möglich war, sonst ging er jetzt bequemer spazieren mit adduzierten Beinen. Man konnte nach der Injektion beim Beklopfen der Patellarsehne die Kontraktion des M. quadriceps femoris konstatieren, während angeblich der Patellarreflex bei ihm seit 6 Jahren vollständig verschwunden war. Bei dem dritten Falle, bei dem vor der Injektion undeutlicher Patellarreflex bloß am rechten Bein nachweisbar, konnte man nach der Adrenalininjektion einen deutlichen Patellarreflex



beiderseits auslösen. Die Rigidität des Muskels hatte auch etwas zugenommen, am fünften Falle, der vor der Injektion stark abgeschwächten Patellarreflex zeigte, konnte man nach der Injektion deutlichen Patellarreflex auslösen, am vierten und sechsten Falle sah man keine bedeutende Veränderung nach der Adrenalininjektion.

Für den Zweck, die Adrenalinwirkung allmählich entfalten zu lassen, hat man den Kranken Thyreoidintabletten gegeben. Beim zweiten und dritten Falle nahm die grobe Kraft des Muskels dadurch zu, mittels Dynamometer gemessen, der Gang und das Aufstehen wurden bequemer. Besonders war im zweiten Falle nach Thyreoidineinverleibung der Gesamtkreatininkoeffizient von 11,0 mg auf 18,0 mg vermehrt, im dritten Falle dagegen nicht vermehrt. Im vierten Falle wurden die Symptome dadurch nicht gebessert, aber der Gesamtkreatiningehalt des Harns deutlich vermehrt, im sechsten Falle sah man keine Veränderung.

Wir haben bei einem Falle von Myasthenie die Adrenalininjektion ausgeführt, dadurch wurde die Rigidität vermehrt. *Murachi* hat dadurch die Besserung der Krankheit herbeigeführt, *Sakamoto* hat mitgeteilt, daß die myasthenischen Symptome durch Thyreoidineinverleibung gebessert werden. Wir glauben, daß das Thyreoidin wohl dadurch guten Einfluß auf die myasthenischen Symptome hat, weil es die Hyperfunktion der Nebenniere bewirkt.

Bei Beri-beri, bei der der Patellarreflex zu verschwinden pflegt, hat man Adrenalin injiziert, und konnte in manchen Fällen das Wiederauftreten des Patellarreflexes konstatieren.

Es ist bekannt, daß bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica (*Weil*schen Krankheit) Muskelschwäche und das Verschwinden des Patellarreflexes sehr häufig beobachtet werden, wir haben bei solchen Kranken Adrenalin injiziert, und konnten dabei feststellen, daß der Patellarreflex manchmal wieder auftrat und die Muskelkraft zunahm. Diese Kraftzunahme stimmt gut mit dem Resultate von J. *Guglielmetti* am Frosche.

Wenn man bei einem hypotonischen Tabeskranken Adrenalin injiziert, so wird die Hypotonie meist undeutlich. Diese Tatsache ist sehr interessant. Wir haben oben erwähnt, daß die isolierte Ausschaltung des motorischen Tonus experimentell schwer ausführbar oder fast unmöglich ist. Zufälligerweise konnten wir solchen Zustand klinisch bei Tabeskranken beobachten. Bei Tabes sieht man natürlich durch Hinterwurzelaffektion die Hypotonie, die durch Herabsetzung des motorischen und sympathischen Tonus verursacht ist. Wenn man bei solchem Kranken mit Hypotonie Adrenalin injiziert, welches die Endigung der sympathischen tonischen Faser im Muskel erregt, so wird die Hypotonie undeutlicher und gerade da findet man bloß die Ausschaltung des motorischen Tonus. Also wir haben klinisch den Zustand der Ausschaltung



des motorischen Tonus beobachtet, was wir experimentell nicht erlangen konnten. In diesem Zustand haben wir zuerst den selbständig erschienenen sympathischen Muskeltonus kennen gelernt.

Nach vorherrschender Meinung werden die Lähmungen in zentrale spastische und in periphere schlaffe geteilt. Aber aus der erwähnten Auseinandersetzung geht hervor, daß unter besonderen Bedingungen eine Form der Lähmung vorkommen kann, die nach der Lokalisation der Läsion der peripheren Lähmung zugehört und trotzdem den spastischen Charakter zeigt. Nämlich, wenn die motorischen Ganglienzellen im Rückenmarke allein gewissermaßen zerstört werden und die sympathischen Kerne verschont bleiben, so wird in solchem Falle die sympathische Innervation kompensatorisch gesteigert. Infolgedessen wird man dabei wohl eine periphere Lähmung mit gesteigertem sympathischen Tonus vor sich haben. In der Tat sieht man selten deutliche Reflexsteigerung an paretischer Extremität bei Poliomyelitis anterior chronica und nach der Poliomyelitis anterior acuta. Es ist möglich, daß solche schwer erklärbare Erscheinung durch die isolierte Zerstörung der motorischen Vorderhornganglienzellen hervorgerufen wird. In unserer Klinik kam ein solcher Fall zur Sektion, über den *Shinosaki* schon einmal geschrieben hat. Der Patient zeigte schlaffe paretische Oberextremitäten und spastische Unterextremitäten mit leichter Parese. Wir haben jetzt die Rückenmarkspräparate dieses Falls wieder untersucht, da fand man, daß in der Lendenanschwellung die Zellen des Vorderhorns teils stark degeneriert, teils besonders die Zellen in äußerer Zone ganz intakt waren, während in der Halsanschwellung die Zellen des Vorderhorns fast gleichmäßig atrophiert waren. Wenn man annimmt, daß die intakten Zellen in Lendenanschwellung zu dem sympathischen Kern gehören, so kann man die Steigerung des Patellarreflexes ohne Pyramidenbahnläsion sehr leicht erklären. Leider ist es unmöglich festzustellen, daß diese intakten Zellen von sympathischer Natur sind, weil die Differenzierung der motorischen und sympathischen Zellen im Vorderhorn weder in der Größe noch in ihrem Baue ausführbar ist, wie schon *Biedl*[57]) seinerzeit hervorgehoben hat.

Daß das Vorhandensein der sympathischen Innervation die Degeneration des gelähmten Muskels hemmt, haben *Kuré* und *Shimbo* beim Zwerchfell festgestellt. Ja, *Kuré* hat vor 2 Jahren einen Fall von spinaler progressiver Muskelatrophie gesehen, der bei der Sektion ein makroskopisch intaktes Zwerchfell zeigte, während im Leben die vollständige Unbeweglichkeit seines Zwerchfells röntgenologisch festgestellt war. Wenn es bei allgemeinen willkürlichen Muskeln mit reichlicher sympathischer Innervation gilt, so kommt bei isolierter Degeneration aller betreffenden motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark eine sonderbare Erscheinung vor, daß trotz dem Bestehen der kompletten



Entartungsreaktion der betreffende Muskel nicht weiter degeneriert bis zum Grade der Inaktivitätsatrophie, obwohl die motorische Faser dabei vollständig degeneriert ist.

Es ist eine auffallende Tatsache, daß die Muskelatrophie bei der amyotrophischen Lateralsklerose, spinalen progressiven Muskelatrophie und bei der neutralen progressiven Muskelatrophie am stärksten an den kleinen Handmuskeln und Vorderarmmuskeln sich entwickelt, während bei Dystrophia musculorum progressiva die Gesichtsmuskulatur, Muskulatur des Schultergürtels, Oberarmmuskulatur, lange Rückenstrecker, Beckenmuskulatur, die Oberschenkelmuskulatur der Affektion ausgesetzt und dagegen die kleinen Hand- und Fingermuskeln, Gastrocnemius und kleine Fußmuskeln fast immer verschont sind. Soviel wir wissen, ist noch keine genügende Erklärung für das Zustandekommen solcher merkwürdigen Tatsache gegeben. Wir haben an Kaninchen, Hunden, Affen und Menschenleichen gefunden, daß der Kreatingehalt der kleinen Handmuskeln und Vorderarmmuskeln geringer war als der der Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur und der langen Rückenmuskeln. Wenn man annimmt, daß die Differenz des Kreatingehaltes von dem Grade der tonischen Innervation abhängig ist, so kann man das Zustandekommen der eigentümlichen Lokalisation der Muskeldegeneration der erwähnten Krankheiten bequem erklären. Nämlich, weil *Kurés* und *Shimbos* Forschung beim Zwerchfell zeigt, daß die sympathische Innervation bei der Degeneration des Muskels nach der Durchschneidung der motorischen Faser eine wesentliche Rolle spielt, so müssen die Muskeln, die reichlich sympathisch innerviert sind, falls ihre motorischen Fasern bei Intaktbleiben des sympathischen Fasersystems degeneriert sind, von der Degeneration verschont bleiben. Anderseits ist es bekannt, daß bei der ersten Gruppe der Muskelatrophie das periphere oder zentrale motorische Neuron oder die beiden affiziert sind, dagegen bei Dystrophia musculorum progressiva das ganze motorische Nervensystem intakt gefunden wird. So ist es leicht verständlich, daß bei der ersten Gruppe der Muskelatrophie die kleinen Handmuskeln und Vorderarmmuskeln zuerst und weitgehend affiziert werden, weil diese Muskeln weniger Kreatin enthalten und also weniger sympathisch innerviert sind. Die Wahrscheinlichkeit dieser Vorstellung wird von folgender Tatsache gestützt: Bei Syringomyelie, einer nichtsystematischen Erkrankung des Rückenmarkes, die als anatomischen Befund auch manchmal die Affektion der peripheren motorischen Ganglienzellen hat, pflegt die Muskelatrophie ganz wie bei der erwähnten spinalen Muskelatrophie zunächst die Kleinhandmuskeln zu befallen. In letzter Zeit wurde in unserer Klinik ein Kranker aufgenommen, der eine Druckmyelitis durch Halswirbelcaries hat. An ihm beobachtet man ein ganz ähnliches Bild wie bei neuraler progressiver Muskelatrophie, nämlich die Kleinhandmuskeln sind stark affiziert, während die Oberarmmuskeln verschont



sind. Dies muß auch durch Druckatrophie der motorischen Ganglienzellen im Vorderhorn bei intakten sympathischen Kernen hervorgerufen sein.

Was die Dystrophia musculorum progressiva betrifft, so kann man sich folgendes vorstellen. Wie erwähnt, werden bei dieser Krankheit hauptsächlich die Muskulatur des Schultergürtels, Oberarmmuskulatur, lange Rückenmuskeln, Becken- und Oberschenkelmuskeln affiziert, welche, soweit wir untersucht haben, mehr Kreatin enthalten als die Muskeln, die bei dieser Krankheit verschont bleiben, wie zum Beispiel Musculus gastrocnemius und Kleinhandmuskeln. So steht die Vermutung nahe, daß Dystrophia musculorum progressiva durch Affektion der sympathischen Fasern für die willkürlichen Muskeln hervorgerufen sei. Weil diese Krankheit einerseits zur Gruppe spinaler Muskelatrophie zugerechnet und anderseits als eine durch Störung der inneren Sekretion hervorgerufene Krankheit betrachtet wird, ist die erwähnte Vorstellung nicht belanglos. Wenn diese Erkrankung durch Störung der sympathischen Innervation hervorgerufen wird, so ist es natürlich, daß die Muskeln, die mehr Kreatin enthalten, zuerst und weitgehend affiziert werden. Es ist in dieser Beziehung sehr interessant, daß die grobe Kraft der affizierten Muskeln bei dieser Krankheit durch Adrenalininjektion oder durch Thyreoidinverabreichung zuweilen gesteigert wird, so daß der Patient eine gewisse Stellung und gewisse Bewegung bequem einnehmen konnte, was vor der Einverleibung der Arzneimittel nicht der Fall war. Wir haben in unserer Klinik einen Fall von Dystrophia musculorum progressiva (24 Jahre alt), der in seinem 8. Lebensjahre an Polomyelitis anterior acuta litt. Von der damaligen Lähmung war er einmal geheilt, so daß er ohne Störung arbeiten und herumgehen konnte, aber bald kam die Muskelatrophie schleichend ein und zeigt jetzt ein typisches Bild der Dystrophia musculorum progressiva. Wir haben vermutet, daß bei diesem Patienten die sympathischen Ganglienzellen in Vorderhorn stärker affiziert waren als die motorischen Zellen und als Folge dieser pathologischen Veränderung die progressive Dystrophie sich entwickelt hat.

In letzter Zeit hat *L. Kaumheimer*[58]) einen ähnlichen Fall publiziert. Nach ihm wurden seit *Cassirers* Mitteilung (1898) 5 Fälle *(Cassirer, Westphal, Stern, Windscheid, Bispning)* von progressiver Dystrophie publiziert, der die *Heine-Medin*sche Krankheit vorausging. Verfasser fügte hinzu, daß 50 Fälle von spinaler progressiver Muskelatrophie, der die Poliomyelitis acuta vorausgegangen war, bis dahin publiziert sind, und daß es ihm leicht vorstellbar ist, daß das Vorderhorn, das einmal durch Polimyelitis anterior acuta verödet war, später leichter von Degeneration befallen wird. Er sagt im Schlusse seiner Mitteilung: „Die Entscheidung darüber, ob es sich in den Fällen von Poliomyelitis und



progressiver Muskeldystrophie lediglich um eine zufällige Kombination handelt, oder ob hier ein innerer Zusammenhang vorliegt, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Auch *Cassirer* drückt sich in diesem Punkte sehr vorsichtig aus, und ebenso läßt *Westphal* für seine Beobachtung beide Möglichkeiten offen. Die Beantwortung dieser Frage ist in der Hauptsache von dem Standpunkte abhängig, den der jeweilige Beurteiler bezüglich der Ätiologie der primären Myopathien überhaupt einnimmt. Pflichtet man der Auffassung derer bei, die auch in den Fällen mit normalem Rückenmarksbefund eine funktionelle Störung etwa auf dem Wege einer zentralen Trophoneurose annehmen und die Muskelerkrankung pathogenetisch vom Zentralnervensystem abhängig sein lassen, so muß auf einen kausalen Zusammenhang der beiden Erkrankungen geschlossen werden. Wenn wir jedoch Poliomyelitis und Muskeldystrophie als eine willkürliche Kombination auffassen, so leitet uns dabei die von den meisten Autoren vertretene Anschauung, daß der primären Myopathie im Gegensatz zur spinalen Muskelatrophie eine kongenitale Entwicklungsanomalie im Muskelapparat zugrunde liegt, und daß der pathologisch-anatomische Prozeß in einer Erkrankung der Muskelfaser selbst zu suchen ist. Für diese Annahme eines zufälligen Zusammentreffens finden wir eine wichtige Stütze in dem zahlenmäßigen Vergleich zwischen der anfangs nachgewiesenen relativen Häufigkeit von spinaler Muskelatrophie und der überaus großen Seltenheit von progressiver Muskelatrophie als Folgeerkrankung der Poliomyelitis. Hier kann kein bloßer Zufall im Spiele sein, hier müssen tiefere Gründe vorliegen. Erklärlich wird aber dieser Unterschied, wenn wir entgegen der Annahme enger kausaler Beziehung zwischen Poliomyelitis und spinaler Muskelatrophie in dem Zusammentreffen von Poliomyelitis und progressiver Muskeldystrophie entsprechend unserer ätiologischen Auffassung lediglich eine zufällige Kombination erblicken.

Nach unserer Vorstellung ist es natürlich leicht erklärbar, daß beide Krankheiten einen innigen kausalen Zusammenhang haben. Wir stellen ihn uns so vor, daß die Poliomyelitis verschiedene Lähmungsbilder zurückläßt, je nach der durch sie hervorgerufenen pathologischen Veränderung. Wenn bei Poliomyelitis hauptsächlich die motorischen Zellen im Vorderhorn allein verödet werden, wie *Kaumheimer* vorstellt, so tritt spinale progressive Muskelatrophie ein; wenn dagegen die sympathischen Zellen im Vorderhorn allein affiziert werden, so sieht man später Entwickelung der progressiven Muskeldystrophie; wenn beide Arten der Zellen im Vorderhorn gleichzeitig affiziert werden, so erscheint wie gewöhnlich schlaffe Lähmung der betreffenden Muskeln. Nach der vorherrschenden Meinung ist die Beteiligung des Zentralnervensystems an der Dystrophie ausgeschlossen, so hat *Lorenz*[59]) (Muskelerkrankungen von *Nothnagel*) seinerzeit hervorgehoben, daß die Autoren wie *Barth*,

L. Clarke, *A. Pick*, *Erb* und *Schultze*, *Kahler*, *Drummond*, *Preisz*, *Singer*, *Gibney*, *Pekelharing*, *Frohmeier*, *Sabares* und *Brengues*, *Kollarits* bei typischen Formen der Dystrophie die Verminderung, unvollständige Atrophie oder Verkleinerung der Ganglienzellen in den Vorderhörnern vorgefunden haben. Er hat selbst auch bei einem Falle der Dystrophie beobachtet, daß bei genauer Durchsicht der mit *Nissl*scher Färbung behandelten Rückenmarksschnitte in verschiedenen Höhen eine links deutlicher ausgesprochene Rarefikation der multipolaren Ganglienzellen in den Vordersäulen sich feststellen ließ.

Oppenheim, der die Beteiligung des Zentralnervensystems an der Dystrophie negierte, hob in seinem Handbuche hervor, daß *Dejirine-Thomas*, *Post*, *Rocaz-Cruchet*, *Holmes* positive Rückenmarksbefunden behaupteten.

Wenn man annimmt, daß bei obenerwähnten Fällen von Autoren die sympathischen Ganglienzellen in den Vorderhörnern affiziert waren, so ist es leicht verständlich, daß solche Veränderung im Rückenmarke die Dystrophie zufolge hatte.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, betonen wir, daß damit nicht gemeint ist, daß jede progressive Muskeldystrophie durch die Affektion des sympathischen Kerns in Vorderhörnern des Rückenmarks verursacht wird, sondern wir meinen, daß die progressive Muskeldystrophie durch eine Läsion in irgendeiner Stelle der sympathischen Muskelinnervation hervorgerufen wird, also die Läsion kann an Vorderhornzellen, am Grenzstrang *) oder an peripheren sympathischen Fasern lokalisieren, ja es ist sogar möglich, daß die Krankheit durch Störung der inneren Sekretion entstehen kann, die auf das sympathische System der Muskeln eine physiologische Erregung ausübt.

Für eine solche Annahme ist *Kurés* und *Shimbos* Forschung über die trophische Bedeutung der sympathischen Faser für die Zwerchfellmuskeln von bedeutendem Wert. Sie fanden bei einem Hunde, dem das Ganglion coeliacum 33 Tage vorher exstirpiert war, Verdünnung und Verblassung der Pars lumbalis des Zwerchfells. Das mikroskopische Präparat dieses Teils zeigte ein eigentümliches Bild, neben der Schlängelung der Muskelfasern und der Kernvermehrung des Sarkoplasmas sah man auch hyaline und wachsartige Degeneration und Kalkablagerung. Die starke Atrophie und das Verschwinden der Muskelfasern war im subserösen Teil am deutlichsten. Neben dieser Degeneration fand man bemerkenswerterweise mehrere starke hypertrophische Muskelfasern, so daß man an das mikroskopische Bild des Muskels bei

*) Nebenbei sei bemerkt, daß *Dumenil* bei Muskelatrophien neben Veränderungen im Rückenmark auch fettige Degeneration im Grenzstrang des Symphaticus gefunden hat (nach *Meyer*), leider war das Original dieser Mitteilung uns nicht zugänglich.



der progressiven Dystrophie erinnert wird. Nur wird an diesem Präparate die Überwucherung des Fettgewebes vermißt. Aber die Vermehrung des Fettgewebes ist einerseits nicht gerade ein ständiges Bild der Dystrophie, anderseits ist es möglich, daß bei noch längerem Fortschreiten der Veränderungsprozesse die Vermehrung des Fettgewebes hinzukommt.

Lorenz beschrieb bei der Obduktion der von ihm beobachteten ausgebildeten Dystrophie über das Zwerchfell folgendes: „Auch das Zwerchfell besitzt den eigentümlich grauroten Farbenton." . . . „Im Zwerchfell findet sich eine erst beginnende Fettzellenwucherung. Die Muskelfasern sind von sehr verschiedenem Kaliber, vielfach atrophisch, dazwischen liegen einzelne hypertrophische Fasern. In Mitte und der Umgebung von Gruppen atrophierten Fasern ist regelmäßig Vermehrung des Bindegewebes und Zellwucherung zu sehen, welch letztere stellenweise wie ein entzündlicher Herd erscheint."

Nach dieser Angabe ist es wahrscheinlich, daß die typische Muskelveränderung am Zwerchfell weniger stark ausgeprägt ist.

Hier möchten wir noch einmal die wichtige Angabe von *Shimbo* in unserer Klinik wiederholen. Er hat an der Menschenleiche festgestellt, daß jeder Nerv verschiedenen Gehalt der sympathischen Fasern zeigt. Nach seiner Untersuchung enthalten N. phrenicus, N. n. intercostales äußerst reichlich sympathische Fasern. Dem folgen die Nerven für Rückenmuskeln, N. femoralis, besonders die Äste für M. ileopsoas und M. quadriceps femoralis. Der Peroneus, Radialis, Tibialis enthalten weniger sympathische Fasern. Im N. ischiadicus, N. ulnaris und besonders in M. medianus konnte er nur schwer die sympathische Faser vorfinden.

Die Angabe stimmt im ganzen mit unserer Vorstellung über die Entstehung der Muskelatrophie, so daß die Unterschenkelmuskeln, Vorderarmmuskeln, Fuß- und besonders Kleinhandmuskeln, die bei amyotrophischer Lateralsklerose usw. zuerst affiziert werden, von den Nerven innerviert sind, die äußerst wenige sympathische Fasern enthalten, dagegen Rückenmuskeln und M. ileopsas und M. quadriceps femoris, die bei der Dystrophie zuerst angegriffen werden, von den Nerven innerviert sind, die reichliche sympathische Fasern enthalten. Hier kommt aber eine Ausnahme, daß das Zwerchfell und die Intercostalmuskeln, die von Nerven, welche äußerst viele sympathische Fasern enthalten, versorgt sind, nicht gerade hochgradig bei der progressiven Dystrophie affiziert werden. Scheinbar widerspricht diese Tatsache unserer erwähnten Vorstellung; es ist aber möglich, daß die Muskeln, die fortwährend wie die Atemmuskeln arbeiten, immer aufeinander motorische Impulse von ihrem Zentrum enthalten und gerade dadurch die Degeneration der Muskeln gehemmt wird.



Eben diese Angabe stimmt auch mit der Annahme, daß bei spinaler progressiver Muskelatrophie sympathicusarme Muskeln zuerst affiziert werden. Bei spinaler progressiver Muskelatrophie wurden die Kleinhandmuskeln, die von N. medianus und N. ulnalis versorgt sind, zuerst befallen, während die Muskeln, die von N. radialis versorgt sind, noch lange verschont bleiben. Nach *Shimbos* Angabe enthält N. radialis mehr sympathische Fasern, während Medianus und Ulnaris besonders sympathicusarm sind.

Parasympathische Innervation des quergestreiften Muskels.

Die Feststellung der sympathischen Innervation des quergestreiften Muskels fördert die Frage, ob der quergestreifte Muskel auch unter parasympathischer Innervation steht?

P. Bottazzi[3]) (1901) hat berichtet, daß Atropin und Muscarin gewissen Einfluß auf die quergestreiften und glatten Muskeln des Frosches ausüben. Sie hat festgestellt, daß durch Applikation des schwefelsauren Atropins der Gastrocnemius des Frosches in den Zustand äußerster Dehnung gebracht wird. Er wird über den Normalzustand hinaus verlängert und die Kontraktion desselben in weitem Maße vergrößert. Sie sah dagegen nach der Muscarinapplikation die Vergrößerung der Funkeschen Nase bei Reizung des Muskels und Abschwächung der eigentlichen Kontraktion. Sie hat also durch Atropin Tonusabnahme und durch Muscarin Tonuszunahme des quergestreiften Muskels beobachtet. Sonst konstatierte sie, daß Muscarin auch nach der Curaresierung ebenso wirksam ist und die Atropinwirkung durch Muscarin coupiert wird, aber die Muscarinwirkung nicht durch erstere beeinflußt, und sie schloß daraus, daß Muscarin auf die Muskeln selbst einwirkt.

Otto Riesser[29]) kam, im Hinblick auf die Annahme eines allgemeinen Antagonismus zwischen sympathisch und parasympathisch innervierten Funktionen, auf den Gedanken, daß vom parasympathischen System auch auf den Muskeltonus ein dem sympathischen entgegenwirkender Einfluß ausgeübt werde, und daß dementsprechend parasympathische Gifte den Kreatingehalt der Muskulatur herabsetze. So injizierte er an Kaninchen Pikrotoxin, ein typisches Krampfgift, dessen Wirkung auf sympathische Zentren gering oder gar nicht augseprägt ist, während es dagegen als besonders starker Erreger parasympathischer Zentren gilt. Er kam zum Resultate, daß Pikrotoxin keine Kreatinvermehrung bewirkt.

Rothberger[60]) bemerkte, daß Physostigmingabe fibrilläre (besser ausgedrückt „fasciculäre“) Zuckungen des willkürlichen Muskels hervorruft, und diese fasciculäre Zuckung persistiert noch nach der Ausschaltung des Zentralnervensystems (Chrolalnarkose) ebenso nach der Kuraresierung, bleibt aber sofort aus, wenn Atropin appliziert wird. Sonst bemerkte er Antagonismus der Wirkung von Curare und Physostigmin, was nicht nur vom quergstereiften Muskel, sondern auch vom Herzvagus gilt. Das Curare lähmt die intramuskulären Endigungen der motorischen Nerven in den quergestreiften Muskeln, das Physostigmin erregt dieselben Organe, diese Erregung durch Physostigmin wird von fasciculären Zuckungen begleitet. Nach seiner Untersuchung wird das nach Nervendurchschneidung als Entartungsphänomen auftretende Flimmern der Muskulatur nicht durch Atropin beeinflußt, hingegen werden die nach Physostigmininjektion auftretenden fasciculären Zuckungen selbst, wie erwähnt, durch kleine Atropingaben sofort coupiert und sind dann selbst durch große Physostigmingaben nicht mehr zu erzeugen.



Die durch Physostigmin erfolgte Wiederherstellung der willkürlichen Bewegung des genug curaresierten Muskels wird dagegen nicht durch Atropin beeinflußt. Es ist aber wohl möglich, daß das Physostigmin einen anderen Angriffspunkt, etwa die parasympathische Endigung in Muskeln, hat außer der motorischen Endigung, die durch Atropin nicht gelähmt wird.

Nach *Magnus*[61]) muß der Angriffspunkt des Physostigmins in Nervenendapparaten gesucht werden, weil die Zuckungen nach der Nervendurchschneidung zunächst, wenn auch abgeschwächt, bestehen bleiben, während sie nach der Degeneration der durchschnittenen Nerven in den zugehörigen Muskeln sich nicht mehr hervorrufen lassen.

Loewi hat sonst festgestellt, daß solche durch Physostigmin hervorgerufenen fibrillären Zuckungen durch Calciumsalze aufgehoben werden.

H. Meyer[62]) äußert sich darüber wie folgt: „Das läßt nun stark vermuten, daß die bei diesem Muskelzittern beteiligten Endapparate autonomer Natur sein mögen, daß also außer den spinalmotorischen nicht nur sympathische, die Gefäße der Muskeln versorgende, sondern auch motorisch-parasympathische Fasern — möglicherweise der Wärmeregulation dienend — zu den Muskeln gelangen."

Frank[64]) hat in letzter Zeit behauptet, daß der Muskeltonus hauptsächlich von parasympathischem Charakter ist, er hat weiter die Symptome von Paraliysis agitans und Wilsonscher Krankheit der Vergiftung durch Physostigmin gleichgestellt und hob hervor, daß die Symptome von Paralysis agitans durch Scopolamin, welches den Parasympathicus lähmend wirkt, gebessert wird. Er fügt weiter zu, daß die parasympathische Faser der sensiblen Fasern identisch ist und dadurch weder die Durchschneidung der vorderen und hinteren Wurzel noch die Exstirpation des Grenzstranges die in peripheren Nerven enthaltenen parasympathischen Fasern degenerieren lassen, so daß sie lange nach den erwähnten Operationen bei Reizung des peripheren Nerven gut erregbar sind. Adrenalin setzt nach ihm den parasympathischen Tonus herab.

Schäffer[65]) schloß sich der Meinung *Franks* an und sagte, daß die Tigelsche Contractur durch 0,5—1,0 mg Adrenalin verschwindet, und durch Pilocarpin und Physostigmin erregend beeinflußt wird, dagegen durch Atropin und Scopolamin völlig unterdrückt wird.

Aus diesen Ergebnissen der Autoren ersieht man, daß die parasympathische Innervation des quergestreiften Muskels nicht ohne weiteres zu leugnen ist.

So haben wir unternommen, den Einfluß des Parasympathicus auf den Muskeltonus zu studieren.

Wir sind von zwei Seiten ausgegangen, einerseits, ob Erregung oder Lähmung des parasympathischen Systems gewissen Einfluß auf den Kreatinstoffwechsel hat, andererseits, ob die Erregung oder Lähmung desselben klinisch irgendeinen Einfluß auf den Muskeltonus, eventuell auf den Sehnenreflex, hervorruft. Zur Erregung des parasympathischen Systems benützten wir Pilocarpin und zur Lähmung desselben Atropin.

Wir haben zuerst geprüft, den Kranken mit gesteigertem Patellarreflex Pilocarpin zu injizieren, und beobachteten dann deren Einfluß auf den Muskeltonus und Sehnenreflex. Nach der Feststellung der Pilocarpinwirkung injizierte man Atropin, um die durch Pilocarpin gesteigerte Wirkung des Parasympathicus wegzuschaffen.

Wir haben 0,7 ccm bis 1,0 ccm von 1 proz. Pilocarpin subcutan injiziert. Die Resultate an 13 Kranken sind in Tafel 22 zusammengesetzt. Man sah in der Hälfte der Fälle durch Pilocarpininjektion neues Auftreten der fibrillären Zuckungen



oder die Steigerung derselben, die sich durch Atropin vollständig zum früheren Zustand restituieren ließ. An vier Fällen bemerkte man Verstärkung des Patellar- oder Fußklonus, die durch Atropininjektion wieder geschwächt wurde. Muskelrigidität wurde an drei Fällen durch Pilocarpin etwas gesteigert und durch Atropin wieder in den früheren Zustand gebracht. Also hat Pilocarpin außer den fasciculären Zuckungen den Muskeltonus und Sehnenreflex in mäßigem Grade gesteigert, aber nicht so stark und regelmäßig wie bei der Adrenalininjektion, und die durch Pilocarpin gesteigerte Muskelrigidität und der Sehnenreflex wurden durch Atropin zu ihrem früheren Grade herabgesetzt.

Wir wollen weiter sehen, ob der Parasympathicus sich an dem gesteigerten Muskeltonus und Sehnenreflex bei Pyramidenbahnläsion beteiligt. So haben wir den Kranken mit oder ohne Pyramidenbahnläsion, deren Patellarreflex und Tonus gesteigert war, 0,9—1,5 ccm von Atropin sulfuricum injiziert und beobachtet, ob diese Injektion irgendeinen Einfluß auf den Muskeltonus und Sehnenreflex ausübt. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tafel 23 kurz zusammengefaßt.

Man wird sehen, daß an den Kranken mit Pyramidenbahnläsion keine deutliche Herabsetzung der Muskelrigidität nach der Atropininjektion nachweisbar war. Was den gesteigerten Patellarreflex betrifft, so bemerkt man an vier Fällen unter 13 keine Veränderung, an zwei Fällen undeutliche, an sieben Fällen jedoch eine deutliche Herabsetzung des gesteigerten Reflexes.

Unter sieben Kranken mit Reflexsteigerung ohne Pyramidenbahnläsion sah man nur an einem Falle die Herabsetzung der Muskelrigidität. An den meisten Fällen, nämlich an fünf Fällen unter sieben, sah man deutliche Herabsetzung der gesteigerten Sehnenreflexe. Aber diese Herabsetzung ist nicht hochgradig, so daß man nach Atropininjektion noch eine deutliche Steigerung der Sehnenreflexe immer nachweisen konnte. Nur an einem Falle von Chorea minor nach Encephalitis lethargica wurde wesentliche Herabsetzung des gesteigerten Patellarreflexes durch Atropin beobachtet. Auch an einem Fall von traumatischer Neurose war der Patellarklonus durch Atropininjektion deutlich herabgesetzt, nämlich man konnte vor der Injektion immer bei jeder Untersuchung über 200 Oscillationen von Patellarklonus hervorrufen, aber nach der Injektion von 1,0 ccm der 1 promill. Atropinlösung bloß 7—16 Oscillationen, an einem anderen Tage untersucht, 40—60 Oscillationen nach der Injektion von 1,5 ccm. Auch ist hervorzuheben, daß die fasciculären Zuckungen von Paramyoklonus durch Atropin bedeutend vermindert waren, was darauf hinzuweisen scheint, daß diese Krankheit parasympathischer Natur sei. Kurz, Atropin bewirkt die Herabsetzung des gesteigerten Sehnenreflexes, aber diese Wirkung war an den meisten Fällen nicht so ausgesprochen, wie aus Tafel 23 zu ersehen ist. So kann man trotz der Annahme des parasympathischen Tonus die Tonussteigerung und Reflexsteigerung bei Pyramidenbahnläsion hauptsächlich auf die Steigerung des sympathischen Tonus zurückführen. Nur bei der Neurose war der parasympathische Tonus manchmal von wesentlicher Bedeutung, wie schon oben hervorgehoben wurde. Aus den beschriebenen Resultaten ersieht man, daß es wohl nicht sofort auszuschließen ist, daß der Parasympathicus am Tonus des quergestreiften Muskels sich beteiligt, aber es ist andererseits sicher, daß der Einfluß des Parasympathicus auf den Muskeltonus nicht so eminent ist wie der des Sympathicus. Auch ist es auffallend, daß die Erregung des Parasympathicus in diesem Falle nicht gewöhnlicherweise in antagonistischem Sinne, sondern in gleichem Sinne wirkt wie die Erregung des Sympathicus. Es ist auch möglich, daß die parasympathische Innervation für Wärmeregulation eine gewisse Rolle spielt, weil die fasciculäre Zuckung durch den Parasympathicus so wesentlich beeinflußt wird.

Was der Einfluß des Parasympathicus auf den Kreatinstoffwechsel betrifft, so bekamen wir folgendes Resultat: Die Injektion von Pilocarpin bewirkte Ver-



minderung des Kreatiningehaltes im Harn. Auch am Tierversuche sahen wir, daß der Kreatiningehalt des Hundes (durchschnittlich 0,315 g) durch 1 ccm von 1% Pilocarpin auf 0,280 g vermindert und durch 2 ccm von 1% Atropin auf 0,355 g vermehrt wird. Das Resultat desselben Versuches am Menschen ist auf Tafel 24 ersichtlich. Aus diesem Resultat ist es festgestellt, daß der Parasympathicus nicht in gleichem Sinne auf den Kreatinstoffwechsel wirkt wie der Sympathicus, während er den Muskeltonus und den Sehnenreflex ganz in derselben Richtung wie der Sympathicus beeinflußt. Ob der Parasympathicus auf den Kreatinstoffwechsel in umgekehrter Richtung wie der Sympathicus wirkt, kann man nicht sofort aus den gegebenen Resultaten schließen, weil man hier denken muß, daß Pilocarpin heftigen Schweißausbruch veranlaßt, was die Verminderung des Harnkreatinis zur Folge haben kann. Für die Vermehrung des Harnkreatinins bei Atropininjektion muß man ebenfalls die Verminderung der Schweißsekretion in Rechnung ziehen, weil wir diesen Versuch im Sommer ausführten. Andererseits ist es aber nicht ausgeschlossen, daß die Erregung des Parasympathicus die Herabsetzung des sympathischen Tonus zur Folge habe.

Wir konnten sonst beobachten, daß der durch Pilocarpin gesteigerte Sehnenreflex und Muskeltonus und dadurch hervorgerufene fasciculäre Zuckungen durch nachfolgende Adrenalininjektion nicht herabgesetzt werden, sondern mit erwähnter Adrenalinwirkung kombiniert noch mehr gesteigert werden. Die durch Adrenalin hervorgerufene Steigerung des sympathischen Tonus wird durch nachfolgende Atropininjektionen nicht beeinflußt.

Wir haben weiter an Hunden experimentiert über den Einfluß des Pilocarpins und Atropins auf den Muskeltonus. Am Hunde von 4,5 kg Gewicht injizierte man 2 ccm von 1% Pilocarpin, da sah man deutliche Herabsetzung der Muskelrigidität und Patellarreflexes. Die Herabsetzung des Tonus war so hochgradig, so daß das Tier passiv auf dem Boden lag. An einem Hunde von 4,6 kg, dem der linke Grenzstrang schon lange exstirpiert war, wurde 2,5 ccm 1% Pilocarpin injiziert, die Muskelrigidität war bedeutend herabgesetzt, aber die Differenz zwischen beiden Schenkeln zeigte keine Veränderung. An einem anderen Hunde von 17,5 kg, dem der linke Bauchsympathicus lange exstirpiert war, injizierte man 4 ccm von 1% Pilocarpin, da sah man deutliche Herabsetzung der Muskelrigidität und Deutlicherwerden der Differenz derselben zwischen beiden Schenkeln. Patellarreflex war an ersteren stark herabgesetzt und bei letzteren keine Veränderung, Differenz zwischen beiden Schenkeln war unverändert. An einem gesunden Hunde von 17,5 kg injizierte man 1 ccm 1% Pilocarpin, da sah man deutliche Vermehrung der Muskelrigidität und des Patellarreflexes. Dieses Resultat ließ erinnern an die Wirkung des Adrenalins auf den Muskeltonus, welches in kleiner Menge den Tonus steigernd und in größerer Menge tonusherabsetzend wirkt.

An einem gesunden Tiere von 6,2 kg injizierte man 2 ccm 1% Atropin, da sah man etwaige Herabsetzung des Muskeltonus. An 3 Hunden, denen der linke Bauchsympathicus exstirpiert war, injizierte man 2—3 ccm 1‰ Atropin, an zwei ersten Hunden sah man keine Veränderung der Differenz der beiderseitigen Patellarreflexe, dagegen wurde am letzten Hunde die Differenz undeutlicher, weil der Patellarreflex der gesunden Seite durch Injektion herabgesetzt war.

Aus diesem Resultate kann man schließen, daß bei Ausschaltung des sympathischen Tonus der motorischer Tonus allein kompensatorisch gesteigert ist, während der parasympathische Tonus sich fast nicht beteiligt.

Aus den erwähnten Ergebnissen ersieht man, daß die parasympathische Innervation des quergestreiften Muskels wohl anzunehmen ist. Sie hat aber keinen großen Einfluß auf den Muskeltonus, während sie die fasciculären Zuckungen des Muskels deutlicher beeinflußt. Also



dieses Resultat stimmt nicht mit der Vorstellung von ***Frank*** und mit dem Ergebnisse von *Schäffer*, die einen Antagonismus zwischen Sympathicus und Parasympathicus annahmen. Doch sind wir geneigt anzunehmen, daß bei gewissen Krankheiten, z. B. Paralysis agitans und Paramyoklonus, der parasympathische Tonus eine große Rolle spielt, weil die Hauptsymptome dieser Krankheit durch Atropin oder Scopolamin stark unterdrückt werden. Wir haben schon oben angeführt, daß die Symptome und der Harnbefund bei Paralysis agitans nicht genug durch Steigerung des sympathischen Tonus erklärbar sind, auch möchten wir darauf hinweisen, daß die Zitterungen des Paramyoklonus durch Pilocarpininjektion vermehrt sind.

Genaueres über den parasympathischen Tonus werden wir in der nächsten Mitteilung auseinandersetzen, nachdem wir weitere experimentelle und klinische Forschungen ausgeführt haben.

Zusammenfassung.

Der Tonus des willkürlichen Muskels wird hauptsächlich durch doppelte (sympathische und motorische) Innervation erhalten und die Ausschaltung des sympathischen Tonus durch kompensatorische Steigerung des motorischen Tonus ersetzt sowie der Ausfall des motorischen Tonus durch den sympathischen Tonus kompensiert.

Die Steigerung des Sehnenreflexes, des Patellar- und Fußklonus und die Rigiditätsvermehrung des Muskels, die bei Pyramidenbahnläsion entstehen, werden hauptsächlich durch die Steigerung des sympathischen Tonus hervorgerufen. So kann dieselbe Erscheinung bei anderen Krankheiten vorkommen, wenn der sympathische Tonus dabei hochgradig gesteigert wird. Also sind nach unseren Untersuchungen Patellar- und Fußklonus kein pathognomonisches Zeichen der Pyramidenbahnläsion. Pseudoklonus ist also der Natur nach dieselbe Erscheinung wie echter Klonus, und zwar die unvollkommene Entwickelung des letzteren.

Nach allgemeiner Regel ist die zentrale Lähmung spastisch und die periphere Lähmung schlaff, aber nach unserer Untersuchung ist es möglich, daß bei der Zerstörung der motorischen Ganglienzellen im Rückenmarke mit Verschonung des sympathischen Kerns ausnahmsweise die periphere Lähmung mit Reflexsteigerung entsteht. In solchem Falle wird die Degeneration des Muskels nicht so weit schreiten, sondern in gewissem Grade zurückgehalten werden, während die Entartungsreaktion und deutliche Degeneration der markhaltigen Faser vorhanden sind.

Unsere Untersuchung gibt eine plausible Erklärung über die Entstehungsweise und spezifische Lokalisation der Atrophie bei spinaler Muskelatrophie und Dystrophia musculorum progressiva. Nämlich

die erstere ist durch Degeneration der motorischen Fasern hervorgerufen und affiziert zuerst die Muskeln, die von sympathicusarmen Nerven innerviert werden; die letztere ist durch Läsion der sympathischen Fasern verursacht und lokalisiert sich darum zuerst an Muskeln, die von sympathischen Nerven versorgt sind.

Parasympathischer Tonus ist auch nicht zu leugnen. Er spielt gewöhnlich keine wesentliche Rolle für den Tonus des quergestreiften Muskels. An der Tonussteigerung bei Pyramidenbahnläsion beteiligt der parasympathische Tonus sich nur wenig, aber bei der Tonussteigerung bei Neurose spielt er manchmal eine wesentliche Rolle. Erregung der parasympathischen Endigung ruft heftige fasciculäre Zuckungen und die Steigerung der Sehnenreflexe und des Patellar- und Fußklonus hervor.

Zum Schluß möchten wir Herrn Professor *Ishiwara* und Professor *Itagaki* für freundliche Ratschläge bei dieser Arbeit sowie den Herren Professor *Irisawa*, Professor *Inada*, Professor *Hayashi*, Professor *Ishisaka* Professor *Onodera*, Professor *Usui*, Dr. *Manabe* und Dr. *Wani* für ihr wohlwollendes Entgegenkommen und mannigfache Unterstützung unseren herzlichen Dank ausdrücken.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Grützner, P.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**. 1887. — [2]) *Botazzi, Ph.*, Journ. of physiol. **21**. 1897. — [3]) *Botazzi, Ph*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **70**. 1898. — [4]) *Botazzi, Ph.*, Engelmanns Archiv f. Physiol. u. Anat. 1901. — [5]) *Botazzi, Ph.*, Arch. ital. di biol. **38**. 1902. — [6]) *Mosso*, Arch. ital. di biol. **41**. 1904. — [7]) *Boeke, J.*, Anat. Anz. **35**, Nr. 20—22 (1909) und **37** Ergänzungsh. (1910) und **44**, Nr. 15—16. 1913. — [8]) *Boeke, J.*, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **28**. 1911. — [9]) *Bremer, L.*, Arch. f. mikroskop. Anat. 21. 1882. — [10]) *Grabower*, Arch. f. mikroskop. Anat. **60**. — [11]) *Perroncito, A.*, Arch. ital. di biol. **6**, 1901; 38, 1902. — [12]) *Botezat Eng.*, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog. **84**. 1906. — [13]) *de Boer, S.*, Folia haematologica **7**, Nr. 4—5. 1913. — [14]) *de Boer, S.*, Zeitschr. f. Biol. **65**, Heft 7/8. 1915. — [15]) *Kuré, Hiramatsu, Naito*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **16**, Heft 4. 1914. — [16]) *Jansma, J. K.*, Zeitschr. f. Biol. **65**, Heft 9. 1915. — [17]) *Kuno Yas.*, Journ. of physiol. **49**. 1915. — [18]) *Takayasu*, Quart. journ. of exp. physiol. **9**. 1916. — [19]) *Guglielmetti, J.*, Quart. journ. of exp. physiol. **12**. 1919. — [20]) *Langelaan*, Brain **38**. 1915. — [21]) *Negrin Y. Lopez* und *E. Th. v. Brücke*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, Heft 1 und 2. 1916. — [22]) *de Barenne, D.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, Heft 3 und 4. 1916. — [23]) *Pekelharing* und *van Hoogenhuyze*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**. 1910. — [24]) *van Hoogenhuyze* und *Verploegh*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**. — [25]) *Pekelharing*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**. — [26]) *Mansfeld, G.* und *Lukacs*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, Heft 8 und 10. 1915. — [27]) *Mansfeld, G.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, Heft 8, 9 und 10. 1915. — [28]) *Ernst, Z.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, Heft 8, 9 und 10. 1915. — [29]) *Riesser, O.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **80**, Heft 3. 1916. — [30]) *Bürger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**, 262. — [31]) *Meyer, E. C.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, H. 3 und 4. 1920. — [32]) *Kuré, Hiramatsu, Takagi* und *Konishi*, Pflügers Arch. 1922 — [33]) *Aoyagi*,



T., Mitteil. med. Fakult. Tokyo Bd. 10, H. 3. 1913. — [34]) ***Shimbo***, **M., wird bald in deutscher Zeitschrift publiziert werden.** — [35]) ***Kuré Maëda*** **und** ***Toyama***, **diese** Zeitschrift Bd. **26**, S. 190. — [36]) *Kuré* und *Shimbo*, diese Zeitschrift Bd. **26**, S. 190. — [37]) *Baumann*, Journ. of biol. chem. (3. Mitteil.) **23, 24, 25.** 1915. — [38]) *Denis*, Journ. of biol. chem. **26.** 1916. — [39]) *Langley*, Journ. of physiol. **33**, 375. — [40]) *Langer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **32.** 1883. — [41]) *Jakubowitsch*, Neurol. Centralbl. 3. Jahrg., 1884, S. 279. — [42]) *Weiss, N.*, Wien. med. Wochenschr. 1877, Nr. 29. — [43]) *Janney*, Arch. of internat. med. **21.** 1918. — [44]) *Sahli, H.*, Handbuch der klin. Untersuchungsmethoden Bd. II, 2. 1920. — [45]) *Lewandowsky*, Handbuch der Neurologie 1910, S. 340. — [46]) *Babinski*, nach *Sahli* zitiert. — [47]) *Tsuji, K.*, Mitteilungen der med. Gesellschaft zu Kyoto. **10**, Nr. 4. 1913. — [48]) *Mino T.*, Verhandl. des japanischen Kongresses f. inn. Med. 8, Nr. 4. 1920. — [49]) *Mann*, Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **1.** 1897. — [50]) *Munk*, Ber. Berliner Akademie, S. 1106 (nach *Lewandowsky*), 1909. — [51]) *Bastian*, Lancet 1890 (nach *Mann*). — [52]) *Jackson*, Brit. med. journ. 1890. — [53a]) *Egger*, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **27.** 1895. — [53b]) *Trendelenburg*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **136.** 1910. — [54]) *Oppenheim, H.*, Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1913. — [55]) *Brondgeest, P. O.*, Engelmanns Archiv 1860, S. 703. — [56]) *Mommsen*, nach *Luciani*, Physiologie Bd. 3, S. 339, zitiert. — [57]) *Biedl, A.*, Wien. klin. Wochenschr. 1895. — [58]) *Kaumheimer, L.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **25.** 1920. — [59]) *Lorenz*, Nothnagel, Muskelerkrankungen 1890. — [60]) *Rothberger, J. C.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **87.** 1901. — [61]) *Magnus*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **123.** 1908. — [62]) *Meyer-Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie 1921. — [63]) *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 45, 46. — [64]) *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31. — [65]) *Schäffer, H.*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31.

Die in der Mitteilung erwähnten Tafeln mußten auf Wunsch der Redaktion wegfallen, da sie zu viel Platz beansprucht hätten.

(Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Milit.-Med. Akademie zu Petersburg. Direktor: Prof. N. P. Krawkow.)

Über die verschiedenen Stadien der Giftwirkung auf isolierte Organe.

Von

Dr. med. **G. L. Schkawera,**
Assistent des Instituts.

Mit 6 Kurven im Text.

(Eingegangen am 18. März 1922.)

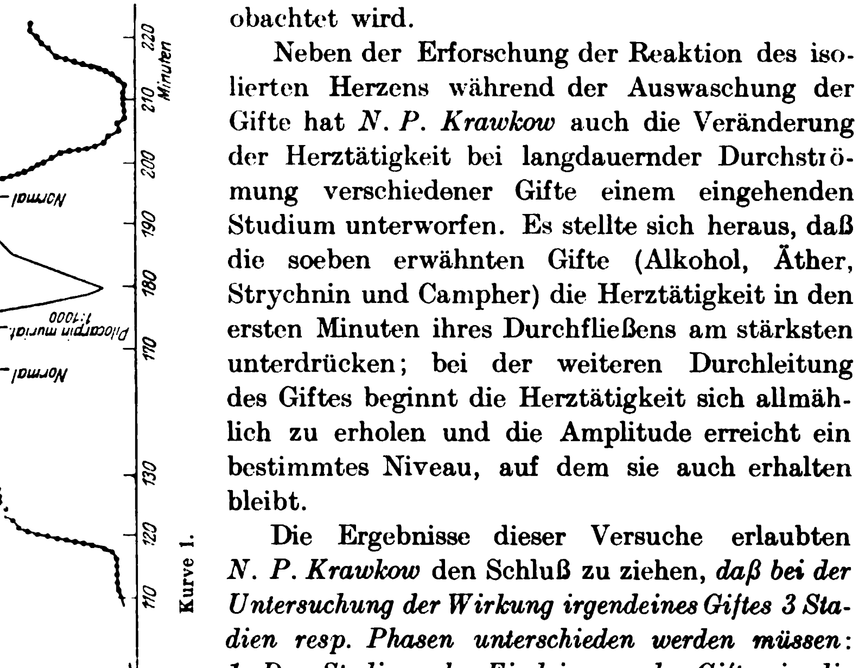
Seit mehr als zwei Dezennien wird im Laboratorium *Krawkows* an der Untersuchung der Wirkung verschiedener Gifte auf isolierte Organe gearbeitet. Hierbei wird die Lebenstätigkeit der Organe durch die Anwendung der isotonischen *Ringer-Locke*schen Flüssigkeit unterhalten.

Bei diesen zahlreichen Untersuchungen wurden in der Wirkung der Gifte derartige Eigentümlichkeiten derselben festgestellt, denen bisher die Forscher keine gebührende Beachtung schenkten. Es stellte sich heraus, daß manche Gifte auf die isolierten Organe nicht nur während ihres Durchfließens durch das Organ wirken, sondern auch beim Auswaschen des Giftes mit normaler *Ringer-Locke*scher Flüssigkeit. Die Intensität und der Charakter der Wirkung der Gifte während des Auswaschens ist in manchen Fällen von der Wirkung derselben während des Durchfließens verschieden. Diese Wirkung der Gifte während des Auswaschens hat, wie es aus den nachstehenden Ausführungen ersichtlich sein wird, einen ganz anderen Sinn und Bedeutung als die sog. „Nachwirkung".

Die Untersuchungen *N. P. Krawkows*[1]) am isolierten Kaninchenherzen ergaben, daß solche Gifte wie Alkohol, Äther, Strychnin und Campher beim Durchfließen durch die Coronargefäße eines nach *Langendorff* isolierten Herzens die Tätigkeit des Herzens unterdrücken, während des Auswaschens dagegen die Herztätigkeit im Vergleich mit der Norm erregen. Wird längere Zeit durch das Herz Morphium durchgeleitet und alsdann ein Auswaschen vorgenommen, so sehen wir die Herztätigkeit während der Auswaschungsperiode



schwerere Störungen erleiden als während des Durchfließens des Giftes. Pilocarpin und Arecolin wiederholen während des Auswaschens in umgekehrter Reihenfolge und wesentlich deutlicher das Bild ihrer Wirkung auf das Herz, welches beim Durchfließen beobachtet wird.



Kurve 1.

Neben der Erforschung der Reaktion des isolierten Herzens während der Auswaschung der Gifte hat *N. P. Krawkow* auch die Veränderung der Herztätigkeit bei langdauernder Durchströmung verschiedener Gifte einem eingehenden Studium unterworfen. Es stellte sich heraus, daß die soeben erwähnten Gifte (Alkohol, Äther, Strychnin und Campher) die Herztätigkeit in den ersten Minuten ihres Durchfließens am stärksten unterdrücken; bei der weiteren Durchleitung des Giftes beginnt die Herztätigkeit sich allmählich zu erholen und die Amplitude erreicht ein bestimmtes Niveau, auf dem sie auch erhalten bleibt.

Die Ergebnisse dieser Versuche erlaubten *N. P. Krawkow* den Schluß zu ziehen, ***daß bei der Untersuchung der Wirkung irgendeines Giftes 3 Stadien resp. Phasen unterschieden werden müssen: 1. Das Stadium des Eindringens des Giftes in die Gewebe; 2. das Stadium der Sättigung resp. des Verweilens der Gifte in den Geweben und schließlich 3. das Stadium des Austretens des Giftes aus den Geweben.***

Aus demselben Laboratorium erschien die Dissertation von *Tjetjew*[2]), welcher den Nachweis erbrachte, daß das Strychnin im Stadium des Austretens erregend auf das isolierte Herz der Warm- und Kaltblüter wirkt. *Beresin*[3]) stellte fest, daß nach einer langdauernden Durchleitung einer Nicotin- und Morphiumlösung durch die Gefäße des isolierten Herzens, das Gift während des Auswaschens eine toxische Wirkung auf das Herz ausübe, welche sich in Störung der Herztätigkeit, eintretender Arhythmie, gruppenweisen Kontraktionen, Sinken der Amplitude und bei Morphium mitunter auch in Herzstillstand äußert.

Unsere[4]) Untersuchungen stellten fest, ***daß auch in der Wirkung verschiedener Gifte auf die Gefäße des isolierten Kaninchenohres, ähnlich wie am isolierten Herzen, 3 Stadien unterschieden werden müssen: das***



Tabelle I. **Versuchsprotokolle über die Wirkung des Pilocarpin. hydrochl. Druck 34 cm. Temperatur 17° C. (Siehe Kurve I.)**

Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.	
10	16	28		11	7	1/2		11	54	2		1	21	20	
10	17	28		11	8	1/4		11	55	2		1	22	21	
10	18	28		11	9	1/4		11	56	2		1	23	22	
10	19	28		11	10	1/4		11	57	2		1	24	23	
10	26	28		11	11	1/4		11	58	2		1	25	24	
10	27	28		11	12	1/4		11	59	2 1/2		1	26	24	
10	28	28		11	13	1/4		12	—	2 1/2		1	27	25	
10	29	28	Pilocarpin	11	14	1/4		12	1	2 1/2		1	28	25	
			hydrochl.	11	15	1/4		12	2	2 1/2		1	29	25	
			1 : 1000	11	16	1/4		12	3	2 1/2		1	30	25	
10	30	28		11	17	1/4		12	4	2 1/2		1	31	25	normal
10	31	28		11	18	1/4		12	5	2 1/2		1	32	24	
10	32	22		11	19	1/4		12	6	2 1/2		1	33	21	
10	33	16		11	20	1/4		12	7	2 1/2		1	34	18	
10	34	12		11	21	1/4		12	8	2 1/2		1	35	15	
10	35	10		11	22	1/4		12	9	2 1/2		1	36	12	
10	36	9		11	23	1/4		12	10	3 1/2		1	37	8	
10	27	10		11	24	1/3		12	11	5		1	38	6	
10	38	12		11	25	1/3		12	12	7		1	39	5	
10	39	13		11	26	1/3		12	13	11		1	40	3	
10	40	14		11	27	1/2		12	14	16		1	41	3	
10	41	14		11	28	1/2		12	15	19		1	42	2	
10	42	15		11	29	1/2		12	16	20		1	43	2	
10	43	17		11	30	1/2		12	17	21		1	44	2	
10	44	19		11	31	1		12	18	21		1	45	2	
10	45	21		11	32	1		12	19	22		1	46	2	
10	46	23		11	33	1		12	20	22		1	47	2	
10	47	24		11	34	1		12	21	22		1	48	3	
10	48	25		11	35	1		1	4	24		1	49	4	
10	49	26		11	36	1		1	5	24		1	50	6	
10	50	26		11	37	1 1/2		1	6	24		1	51	10	
10	51	27		11	38	1 1/2		1	7	24		1	52	13	
10	52	28		11	39	1 1/2		1	8	24		1	53	14	
10	53	28		11	40	1 1/2		1	9	24		1	54	15	
10	54	28		11	41	1 1/2		1	10	24		1	55	16	
10	55	28		11	42	1 1/2		1	11	24	Pilocarpin	1	56	17	
10	56	28		11	43	1 1/2					hydrochl.	1	57	17	
10	57	28		11	44	1 1/2					1 : 1000	1	58	18	
10	58	28	normal	11	45	1 1/2		1	12	22		1	59	18	
10	59	26		11	46	1 1/2		1	13	16		2	11	18	
11		23		11	47	1 1/2		1	14	9		2	12	18	
11	1	20		11	48	1 1/2		1	15	5		2	13	18	
11	2	3		11	49	1 1/2		1	16	6		2	14	18	
11	3	2		11	50	1 1/2		1	17	8		2	15	18	
11	4	1/2		11	51	1 1/2		1	18	12		2	16	18	
11	5	1/2		11	52	1 1/2		1	19	16					
11	6	1/2		11	53	2		1	20	18					

Stadium des Eindringens des Giftes in die Gewebe, das Stadium der Sättigung derselben und das Stadium des Austritts aus den Geweben. Zur Illustration bringen wir hier eins der Versuchsprotokolle und die Kurve Nr. 1 (siehe S. 306 und 307).

Das Stadium des Eindringens der Gifte in die Gewebe ist die ursprüngliche Reaktion, womit die Gefäße in erster Linie auf das eindringende Gift antworten; diese Reaktion pflegt gewöhnlich vorübergehend zu sein und wird durch das Stadium der Sättigung abgelöst; das letztgenannte Stadium zeichnet sich an Gefäßen dadurch aus, daß sich eine konstante Menge der aus den Gefäßen abfließenden Flüssigkeit einstellt, d. h. es tritt ein gewisses Gleichgewicht der Gefäße ein und das durchströmende Gift unterhält nur das eingetretene Gleichgewicht. Dieses relative Gleichgewicht erfährt sofort eine Störung, sobald die durchfließende giftige Flüssigkeit durch reine *Ringer-Locke*sche Flüssigkeit ersetzt wird, d. h. wenn das Organ vom Gift ausgewaschen wird (das 3. Stadium). In diesem Stadium des Auswaschens erfährt das Lumen der Gefäße, bevor es seinen normalen Zustand erreicht hat, wieder eine schroffe Veränderung, welche sich bei manchen Giften durch einen gefäßverengernden Effekt, bei anderen im Gegenteil durch Gefäßerweiterung äußert; diese Reaktion tritt rasch ein und kann sich verschieden je nach Dauer und Intensität gestalten, im allgemeinen zeichnet sie sich dadurch aus, daß das Gift, indem es in ein neues Stadium seiner Wirkung eintritt, d. h. in das Stadium des Austritts aus den Geweben, eine besondere, für jedes Gift charakteristische Veränderung des Gefäßlumens hervorruft.

So ist bei Nicotin, Pilocarpin, Strophanthin und Strychnin*) die Wirkung des Giftes im Stadium des Austritts derjenigen im Stadium des Eindringens analog, d. h. sie äußert sich in Gefäßverengerung, die häufig stärker ist, als sie beim Durchfließen des Giftes beobachtet wird. Selbst in den Fällen, wo bei der Durchleitung des Pilocarpins oder Strophanthins keine Verengerung der Gefäße beobachtet wird, mitunter sogar eine Erweiterung eintritt, kann man im Stadium des Austritts des Giftes aus den Geweben, d. h. beim Auswaschen derselben eine mehr oder weniger deutlich ausgesprochene Verengerung der Gefäße feststellen.

*) In unseren Versuchen wandten wir Nicot. purissimum in Verdünnung 1 : 50 000 bis 1 : 1000 an: Pilocarp. hydrochl. cryst. 1 : 10 000 bis 1 : 500; Strophanth. cryst. nach *Thoms* (g-Strophanthin) und Strophanthinum puris. (Kombé-Strophanthin) in Verdünnung 1 : 500 000 bis 1 : 5000; Strychn. nitricum 1 : 1 500; Cocain. muriat. 1 : 20 000 bis 1 : 500; Veratrin. puris. 1 : 2000 bis 1 : 1000; Äthylalkohol 1 : 500 bis 1 : 25; KCl 0,19—0,75%; KBr 1,2%; KNO_3 1%. Die konstanteste Wirkung wurde im Stadium des Austritts bei Pilocarpin, Cocain und Strychnin beobachtet.



Bei Cocain und Veratrin ist die Wirkung des Giftes im Stadium des Austritts derjenigen beim Durchfließen durch die Gefäße entgegengesetzt, d. h. bei der Durchströmung wird eine Gefäßerweiterung, beim Auswaschen des Giftes dagegen eine Gefäßverengerung im Vergleich mit der vorausgegangenen Norm beobachtet.

Bei Alkohol und Kalisalzen ist die Wirkung des Giftes im Stadium des Austritts von der im Stadium des Eindringens und Verweilens in den Geweben statthabenden Wirkung verschieden und zwar: während des Durchfließens des Giftes wird eine Verengerung der Gefäße, beim Auswaschen im Gegenteil eine Erweiterung derselben im Verhältnis zur Norm beobachtet.

Demnach kann das Stadium des Austritts des Giftes aus den Geweben bei zwei Giften ein gleiches sein, ganz unabhängig davon, ob das eine Gift auf die Gefäße verengernd, das andere erweiternd wirkt. Andererseits kann man auch nicht mit Bestimmtheit voraussagen, ob zwei Gifte, die sonst auf die Gefäße verengernd wirken, ein gleiches Austrittsstadium ergeben werden. Jedes Gift muß also erst streng individualisiert und besonders studiert, alsdann schon auf Grund der Ähnlichkeit gruppenweise zusammengestellt und geordnet werden. Aus all dem Gesagten folgt, daß *das Stadium des Austritts ein aktives Stadium der Giftwirkung ist.*

An einer Menschenzehe, welche nach der von *Anitschkow*[5]) ausgebildeten Methode isoliert wurde (die Zehe entstammte einem infolge Sarkoms amputierten Beine und wurde 2 Stunden nach der Operation abgetragen), wurden bei Anwendung von Strychnin (1 : 1000) ebenfalls alle 3 Stadien der Giftwirkung beobachtet.

Nicht nur an peripheren Gefäßen, sondern auch an Gefäßen innerer Organe (isolierten Kaninchennieren) konnte *Sakussow*[6]) bei seinen Versuchen Beobachtungen machen, die den von uns an Ohrengefäßen erzielten Resultaten vollständig analog sind. So wurde eine Verengerung der Nierengefäße nach Strophanthindurchleitung (1 : 500 000) während der Auswaschungsperiode auch in den Fällen beobachtet, wo während des Durchfließens des Strophanthins durch die Gefäße eine derartige Reaktion nicht eingetreten war.

Das Studium der Frage über die verschiedenen Stadien der Giftwirkung ist am bequemsten an isolierten Organen zu treiben wegen der Einfachheit der Bedingungen des Experimentes und wegen der Möglichkeit, hierbei präzise die Periode des Durchfließens des Giftes von der Periode des Auswaschens zu trennen. Entsprechend den an isolierten Organen festgestellten 3 Stadien der Giftwirkung werden analoge Stadien der Giftwirkung auch im lebenden Organismus beobachtet. Die Versuche von *N. P. Krawkow*[7]) an Tieren zum Studium des Gasaustausches unter Einfluß von Blausäure und ähnliche



Versuche von *Beresin*[8]) zum Studium der Alkoholwirkung haben ergeben, daß diese beiden genannten Gifte ihren stärksten ungünstigen Einfluß auf den Gasaustausch im Anbeginn ihres Eindringens ausüben, alsdann nimmt der Gaswechsel zu, kehrt aber nicht mehr zur Norm zurück. Im 3. Stadium, wenn das Gift den Organismus verläßt, erfährt der Austausch eine Steigerung und überschreitet sogar die Norm.

Nachdem sich in unserem Laboratorium ein ausreichendes Tatsachenmaterial anhäufte, aus welchem hervorging, daß in der Wirkung der Gifte 3 Stadien untersucht werden müssen und daß die Wirkung der Gifte im Stadium des Austritts aus den Geweben keineswegs eine seltene Erscheinung darstellt, gingen wir zum detaillierten Studium einzelner Stadien über, sowie auch zur Ergründung derjenigen Bedingungen, bei welchen sich die Wirkung der Gifte während des Austrittsstadiums offenbart.

Zum Gegenstand unserer Versuche haben wir die Gefäße des isolierten Kaninchenohres ausersehen, weil hier alle 3 Stadien der Giftwirkung noch deutlicher und schärfer zum Vorschein kommen, als das am isolierten Herzen der Fall ist; außerdem sind die Ohrengefäße imstande, ihre Lebensfähigkeit und empfindliche Reaktion gegenüber Giften sehr lange Zeit zu erhalten, selbst bei Durchleitung starker Giftkonzentrationen, was uns erlaubt, die Reaktion wiederholt zu beobachten und den Versuch an ein und demselben Objekte zu variieren. Die Methodik der Untersuchung am isolierten Kaninchenohr ist wiederholt in Arbeiten, die aus dem Laboratorium *N. P. Krawkows* [*Pisemsky*[9])[10]), *Swietschnikow*[11]), *Schkawera*[4]) u. a.] stammten, dargelegt worden; daher werde ich von der Schilderung der Methodik absehen. Ich weise nur auf den Umstand hin, daß sowohl die reine *Ringer-Locke*sche Flüssigkeit als auch dieselbe Flüssigkeit mit Giftzusatz stets in die Gefäße des Ohres unter gleichen Druck- und Temperaturbedingungen eintraten; außerdem erlitt der Flüssigkeitsstrom nie eine Unterbrechung, so daß ein schädlicher Einfluß mechanischer oder thermischer Insulte auf die Reaktion der Gefäße ausgeschlossen blieb.

Die durch die Ohrengefäße durchgeleitete Flüssigkeit war entweder von Zimmertemperatur oder von der Temperatur des Kaninchenkörpers, wobei häufig zu Vergleichszwecken das Gift an ein und demselben Ohr bei Zimmer- und Körpertemperatur untersucht wurde. Von Giften untersuchten wir Cocainum muriaticum (in Verdünnung 1 : 16 000 bis 1 : 500), Strychninum nitricum (1 : 30 000 bis 1 : 1000), Nicotinum purum (1 : 125 000 bis 1 : 1000), Pilocarpinum sulfuric. (1 : 3000 bis 1 : 1000), Pilocarpinum muriaticum (1 : 1000) und Atropinum sulfuric. (1 : 10 000 bis 1 : 5000).

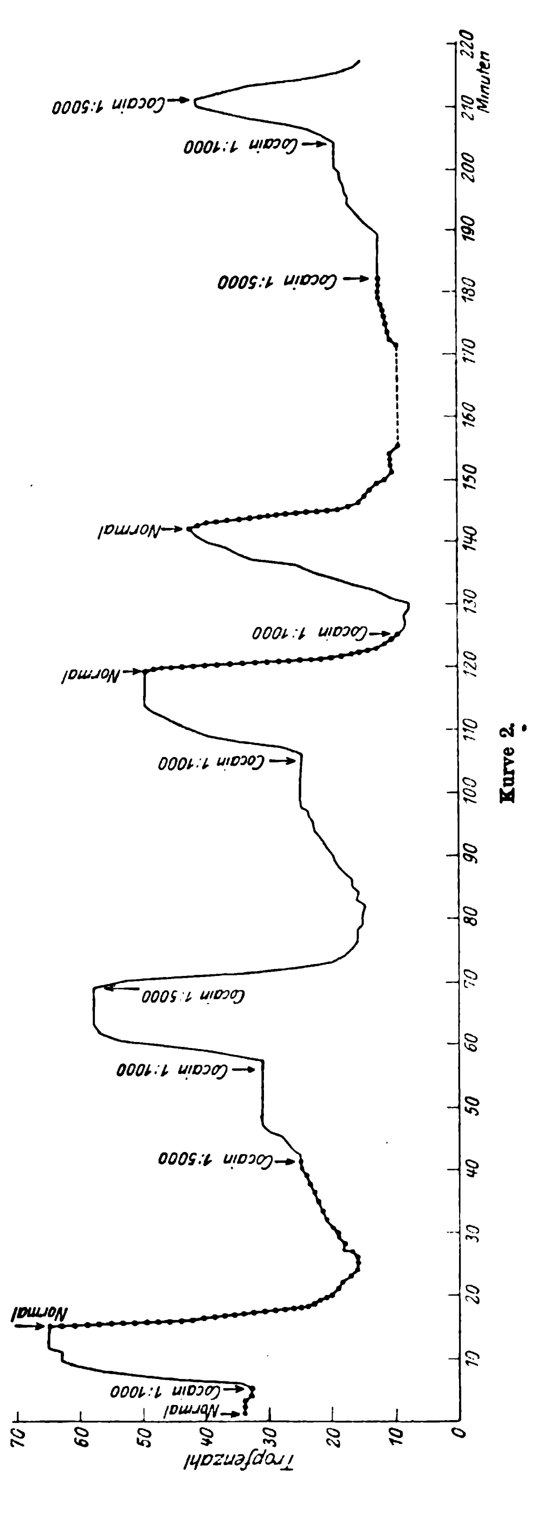
Nun gehen wir zur Betrachtung einzelner Stadien über. Hinsichtlich des Anfangsstadiums der Giftwirkung, d. h. des Stadiums des



Eindringens des Giftes in die Gewebe können wir wenig zu dem hierüber reichlich in der Literatur vorhandenen Material hinzufügen. Dies Material bezieht sich fast ausschließlich auf das genannte Anfangsstadium, da man früher die Durchleitung der Gifte durch die Gefäße isolierter Organe nur während kurzer Zeiträume vorzunehmen pflegte. Nach unseren Untersuchungen pflegt diese ursprüngliche Reaktion kurzdauernd und vorübergehend zu sein, weshalb man auch nach dem Charakter dieser Reaktion keinesfalls über die Wirkung des Giftes im ganzen urteilen darf.

Was das Stadium der Sättigung betrifft, so haben wir in dieser Richtung die Untersuchungen *N. P. Krawkows*[12]) zur Frage, wie die Gefäße während des Sättigungsstadiums auf stärkere oder umgekehrt schwächere Konzentrationen ein und desselben Giftes reagieren, ergänzt. Aus den Versuchen *N. P. Krawkows* an den Gefäßen eines isolierten Kaninchenohres geht hervor, daß, wenn man die Konzentration des durchströmenden Giftes allmählich steigert, eine Ablösung einer Konzentration durch eine stärkere entweder keine Veränderung des Lumens oder eine geringfügige Verstärkung der Gefäßreaktion hervorruft. In unseren Versuchen, wenn die zur Ablösung gelangende Konzentration um das 4—5fache stärker oder schwächer als die vorangegangene war und dabei auch die Konzentrationen an und für sich verhältnismäßig stark waren, kam der Unterschied in der Reaktion der Gefäße während des Sättigungsstadiums verschiedenen Konzentrationen gegenüber schon in scharf ausgeprägter Form zum Vorschein. In dieser Richtung untersuchten wir in ausführlichster Weise *Cocain* und *Nicotin*. Bei diesen Giften stellt sich nach einer verhältnismäßig kurzdauernden Reaktion der Gefäße auf das Eindringen des Giftes eine Beständigkeit in der Menge der abfließenden Flüssigkeit ein; während dieser Periode, welche wir als Periode der Sättigung der Gewebe bezeichnen, lassen wir eine stärkere Konzentration desselben Giftes durchfließen: sofort tritt eine verstärkte Reaktion der Gefäße ein und von neuem stellt sich ein konstanter (hinsichtlich der Flüssigkeitsmenge) Abfluß der Flüssigkeit ein; wird diese starke Konzentration durch die frühere schwächere desselben Giftes ersetzt, so führt das unverzüglich eine Abschwächung der Gefäßreaktion herbei, ganz ungeachtet des Umstandes, daß die durchfließende Flüssigkeit ununterbrochen dasselbe Gift zuführt. Hierzu eines der Versuchsprotokolle und die Kurve Nr. 2. Eine derartige Reaktion konnte man, sooft man wollte, beobachten. Eine langdauernde Sättigung, d. h. eine Durchleitung des Cocains während mehr als $1^1/_2$ Stunden, änderte nichts an dem soeben geschilderten Charakter der Gefäßreaktion bei der Abwechslung verschiedener Konzentrationen. In unseren Versuchen konnten wir eine vollständige Sättigung der Gewebe, ähnlich





Kurve 2.

wie es *W. Straub*[13][14]) am excidierten Herzen der Aplysia beobachtete, d. h. in dem Maße, daß das Organ auf eine stärkere Konzentration desselben Giftes nicht mehr reagiere, nicht beobachten.

Fassen wir nun unsere Versuche bezüglich des Sättigungsstadiums zusammen, so gelangen wir zum Schluß, *daß in diesem Stadium der Sättigung der Gewebe die physiologische Intensität der Wirkung des Cocains und Nicotins auf die Gefäße von der Stärke der Konzentration des Giftes abhängt und derselben parallel ist.*

Unsere an den Gefäßen erzielten Resultate stimmen mit denjenigen, die *N. P. Krawkow* am isolierten Kaninchenherzen erzielte, überein. Nach *Krawkow*[1]) ist „die Periode der Sättigung dadurch interessant, daß sie zeigt, inwiefern bei der Einwirkung des Giftes auf die Gewebe der Konzentration des Giftes eine größere Bedeutung als der absoluten Menge desselben, zukomme. Man könnte glauben, daß das Protoplasma der Gewebe bei einer bestimmten Konzentration des Giftes nur ein bestimmtes Quantum desselben bindet und nur auf dieses Quantum reagiert; die übrige Menge des durchgeleiteten Giftes unterhält nur das eingetretene Gleichgewicht. Dieser Vorgang der Sättigung des Protoplasmas mit Giften scheint dem Prozesse der Sät-

Tabelle II. Versuchsprotokolle über die Wirkung des Cocain.
Temperatur 37° C. (Siehe Kurve 2).

Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	
5	40	34	normal	6	30	31		7	14	23		7	58	35	
5	41	34		6	31	31		7	15	23		7	59	37	
5	42	34		6	32	31		7	16	23½		8	—	40	
5	43	33		6	33	31		7	17	24		8	1	42	
5	44	33		6	34	31		7	18	25		8	2	43	
5	45	34	Cocain	6	35	31		7	19	25		8	3	40	normal
			1 : 1000	6	36	31		7	20	25		8	4	29	
5	46	46		6	37	31	Cocain	7	21	25		8	5	19	
5	47	56					1 : 1000	7	22	25		8	6	16	
5	48	61		6	38	34		7	23	25		8	7	15	
5	49	63		6	39	40		7	24	25		8	8	14	
5	50	63		6	40	48		7	25	25		8	9	13	
5	51	65		6	41	54		7	26	25	Cocain	8	10	12	
5	52	65		6	42	57					1 : 1000	8	11	11	
5	53	65		6	43	58		7	27	28		8	12	11	
5	54	65		6	44	58		7	28	35		8	13	11	
5	55	42	normal	6	45	58		7	29	40		8	14	11	
5	56	34		6	46	58		7	30	43		8	15	10	
5	57	24		6	47	58		7	31	45		8	29	10	
5	58	22		6	48	58		7	32	47		8	30	11	
5	59	20		6	49	58		7	33	49		8	35	11	
6	—	19		6	50	53	Cocain	7	34	50		8	36	11½	
6	1	18					1 : 5000	7	35	50		8	37	12	
6	2	17		6	51	37		7	36	50		8	38	12	
6	3	16		6	52	25		7	37	50		8	39	12	
4	4	16		6	53	20		7	38	50		8	40	12	
5	5	16		6	54	18		7	39	50		8	41	12	Cocain
5	6	17		6	55	17		7	40	47	normal				1 : 5000
6	7	18		6	56	16		7	41	23		8	42	12	
6	8	18		6	57	16		7	42	17		8	43	12	
6	9	19		6	58	16		7	43	13		8	44	12	
6	10	19		6	59	15		7	44	11		8	45	12	
6	11	20		7	—	15		7	45	10		8	46	12	
6	12	21		7	1	15		7	46	9	Cocain	8	47	12	
6	19	24		7	2	15					1 : 1000	8	48	13	
6	20	25		7	3	16		7	47	9		8	49	14	
6	21	25	Cocain	7	4	16		7	48	9		8	50	15	
			1 : 5000	7	5	17		7	49	8		8	51	16	
6	22	25		7	6	17		7	50	8		8	52	17	
6	23	26		7	7	18		7	51	11		8	53	17	
6	24	27		7	8	19		7	52	13		8	54	18	
6	25	28		7	9	19½		7	53	16		8	55	18	
6	21	30		7	10	20		7	54	20		8	56	19	
6	27	31		7	11	21		7	55	23		8	57	19	
6	28	31		7	12	21½		7	56	26		8	58	20	
6	29	31		7	13	22		7	57	33		8	59	20	

Tabelle II. Fortsetzung.

Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.
9	—	20		9	4	24		9	9	42		9	13	20
9	1	20		9	5	28		9	10	38	Cocain	9	14	17
9	2	20		9	6	34					1 : 5000	9	15	16
9	3	22	Cocain	9	7	38		9	11	35				
			1 : 1000	9	8	42		9	12	25				

tigung verschiedener Flüssigkeiten mit Gasen bei bestimmten Temperatur- und Druckverhältnissen ähnlich zu sein.“

Unsere Untersuchungen an Gefäßen bei Einwirkung von Cocain ergaben, daß das Protoplasma der Gewebe bei einer bestimmten Konzentration des durchgeleiteten Giftes nur ein bestimmtes Quantum desselben zu binden und dasselbe nur unter der Bedingung des Gleichbleibens der Konzentration festzuhalten vermag. Wie aus der Kurve Nr. 2 ersichtlich ist, hat die Cocainlösung 1 : 5000 eine Gefäßerweiterung bis zu einem bestimmten Niveau hervorgerufen; die Ablösung dieser Lösung durch eine konzentriertere (1 : 1000) hatte eine noch stärkere Erweiterung zur Folge; nachdem nun aber diese starke Konzentration durch die frühere (1 : 5000) ersetzt wurde, ging nicht nur die Erweiterung der Gefäße zurück, sondern es trat eine selbst im Verhältnis zur Norm bedeutende Verengerung ein, wie wir es bei derartigen Cocainkonzentrationen nur im Stadium des Austritts des Giftes zu beobachten pflegten. Demnach stellt dieser Versuch während der Auswaschungsperiode ein sehr kompliziertes Bild dar und muß folgendermaßen aufgefaßt werden: *bei der Ablösung einer starken Konzentration des Giftes durch eine schwächere findet ein Prozeß der Trennung des Giftes vom Protoplasma statt*; *auf diese Trennung reagieren die Gefäße aktiv wie auf den Austritt des Giftes, ähnlich wie es bei der Ablösung einer starken Konzentration des Giftes unmittelbar durch die reine Ringer-Lockesche Flüssigkeit beobachtet wird.*

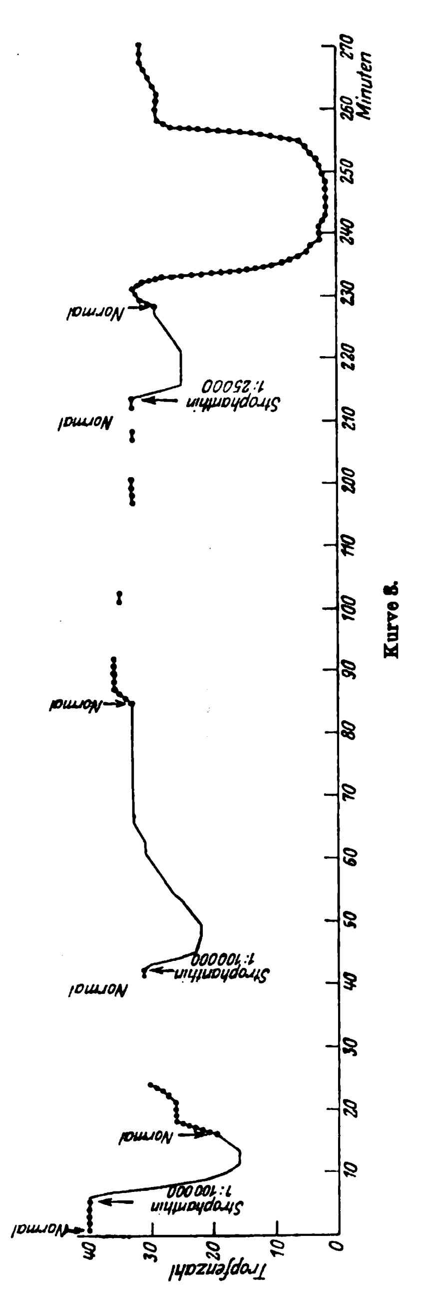
Die soeben geschilderte Beweglichkeit der Gefäßreaktion bei ununterbrochener Durchleitung des Giftes in verschiedenen Konzentrationen erlaubt uns den Schluß zu ziehen, daß *die Verbindung des Giftes mit dem Protoplasma eine höchst labile ist und daß die Menge des gebundenen Giftes von der Stärke seiner Konzentration während des Durchfließens durch die Gefäße abhängt.*

Bezüglich des *Stadiums des Austritts des Giftes aus den Geweben* untersuchten wir die Abhängigkeit der physiologischen Reaktion der Gefäße im genannten Stadium von der Konzentrationsstärke des Giftes, von der Dauer des Durchfließens des Giftes, von der Temperatur der



durchströmenden Flüssigkeit und von der Geschwindigkeit, mit welcher das Gift aus den Geweben ausgeschieden wird.

Was die Konzentration des Giftes anbelangt, so wurde in unseren sämtlichen Versuchen die oben geschilderte Reaktion der Gefäße während des Auswaschens gewöhnlich nur nach Anwendung einer ausreichend starken Konzentration des Giftes (welche verschieden bei verschiedenen Giften und Ohren war) beobachtet. Daher auch der Schluß, daß ähnlich wie es beim Durchfließen des Giftes (im Stadium des Eindringens) eine Schwelle vor dem Beginn der Wirkung gibt, man auch im Stadium des Austritts des Giftes eine Schwelle unterscheiden kann, nur sind die anfänglichen wirksamen Konzentrationen des Giftes in beiden Stadien verschieden: in der Mehrzahl der Fälle war zum Eintritt der Reaktion seitens der Gefäße während des Auswaschungsstadiums die vorausgehende Durchleitung einer stärkeren Konzentration des Giftes erforderlich, als es zur Auslösung einer Wirkung im Beginn des Durchfließens notwendig war. In manchen Fällen dagegen, z. B. bei Strophanthin, beobachtete man im Austrittsstadium eine Verengerung der Gefäße bei solchen Konzentrationen, welche während des Durchfließens des Giftes eine derartige Reaktion nicht hervorzurufen pflegten.



Kurve 8.

Im Stadium des Austritts ist, ähnlich wie im Stadium der Sättigung, die Konzentration des Giftes von größerer Bedeutung als seine absolute (unbezügliche) Menge. Wie es aus dem Protokoll des Versuches Nr. 3 ersichtlich wird, vermochte die vorausgehende Durchleitung einer Strophantinlösung 1 : 25000 während der Auswaschungsperiode eine typische und deutlich ausgesprochene Gefäßverengerung auszulösen, während eine annähernd

Tabelle III. **Versuchsprotokolle über die Wirkung des Strophanthins. Temperatur 18° C.** (Siehe **Kurve** 3.)

Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Min.	Tropfenz. in d. Min.
3	40	40	normal	4	20	31		5	5	36		7	27	33
3	41	40		4	21	31		5	6	36		7	28	32
3	42	40		4	22	30	Stro-	5	8	36		7	29	28
3	43	40					phanthin	5	9	36		7	30	15
3	44	40					1:100000	5	10	36		7	31	9
3	45	40		4	23	25		5	11	36		7	32	7
3	46	36	Stro-	4	24	23		5	20	35		7	33	5
			phanthin	4	27	22		5	21	35		7	34	4
			1 : 100 000	4	29	22		6	54	33		7	35	4
3	47	28		4	32	25		6	55	33		7	36	3
3	48	21		4	33	26		6	56	33		7	37	3
3	49	18		4	34	27		6	57	33		7	38	3
3	50	16		4	36	28		7	4	33		7	39	2
3	51	16		4	40	31		7	5	33		7	40	2
3	52	16		4	41	31		7	9	33		7	41	2
3	53	17		4	46	33		7	10	33		7	42	2
3	54	18		4	47	33		7	11	31	Stro-	7	43	2
3	55	19		4	50	33					phanthin	7	44	2
3	56	23	normal	4	51	33					1 : 25 000	7	51	6
3	57	26		4	52	33		7	12	27		7	52	14
3	58	26		4	54	33		7	17	26		7	54	27
4	—	26		4	55	33		7	18	26		7	57	29
4	1	26		4	57	33		7	21	27		7	58	29
4	2	27		4	59	33		7	22	27		7	59	29
4	3	28		5	2	33		7	24	29		8	5	32
4	4	30		5	3	33		7	25	29		8	6	32
4	9	30		5	4	35	normal	7	26	32	normal	8	7	32

gleiche Menge des Strophantins, die in seiner Konzentration 1:100000 durchgeleitet wurde, keine Reaktion seitens der Gefäße während des Auswaschens herbeiführte. Folglich war zur Auslösung einer Gefäßreaktion während des Austritts des Giftes die vorausgehende Durchleitung einer stärkeren Konzentration erforderlich (1 : 25 000).

Ähnliche Ergebnisse erzielten wir bei Anwendung des Cocains in Verdünnungen 1 : 20 000 und 1 : 5000.

Was nun den Zusammenhang zwischen der Dauer der Einwirkung des Giftes und der Intensität des physiologischen Effektes während des Auswaschungsstadiums betrifft, so können wir auf Grund der Mehrzahl unserer Untersuchungen den Schluß ziehen, daß *das Stadium des Austritts um so schärfer ausgeprägt war, je längere Zeit das Gift einwirkte.*

Der Einfluß der Temperatur der durch die Ohrengefäße fließenden Flüssigkeit auf die Reaktion seitens der Gefäße während des Austrittsstadiums wurde in Versuchen mit Cocain und Strychnin untersucht.



Bei diesen Giften ergaben sämtliche Versuche gleiche Resultate; so beobachteten wir, daß, *wenn die Temperatur der durchströmenden Flüssigkeit der Temperatur des Kaninchenkörpers nahe war, die Reaktion der Gefäße (Verengerung) im Stadium des Austritts rascher und intensiver eintrat, als das bei Zimmertemperatur (11°) der Fall war.* In manchen Fällen gelang es überhaupt nicht, eine Gefäßreaktion im Austrittsstadium bei Zimmertemperatur hervorzurufen, während bei einer derjenigen des Körpers nahen Temperatur eine für das Austrittsstadium typische Verengerung einzutreten pflegte. Hierzu ein diesbezügliches Versuchsprotokoll und Kurve Nr. 4.

Unsere mit Cocain angestellten Versuche ergaben: Wenn wir das Gift allmählich entfernen, d. h. wenn wir nach einer starken Konzen-

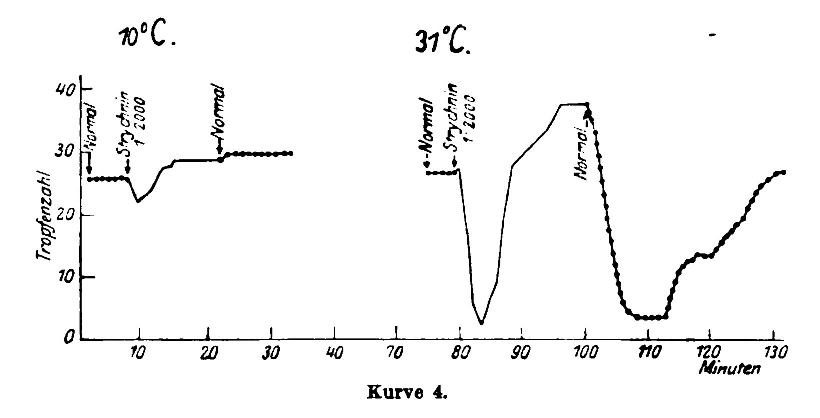
Tabelle IV. **Versuchsprotokolle über die Wirkung des Strychnin. nitric. bei verschiedener Temperatur. (Siehe Kurve 4.)**

Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	Temp. °C		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	Temp. °C		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	Temp. °C
7	5	26	10	normal	7	33	30			8	42	21	
7	6	26			7	34	30			8	43	12	29
7	7	26			7	35	30			8	44	6	
7	8	26			7	36	30			8	45	5	
7	9	26			7	37	30			8	46	4	
7	10	26			7	38	30			8	47	4	
7	11	26		Strychnin.	8	20	27	31		8	48	4	
				nitric.	8	21	27			8	49	4	
				1 : 2000	8	22	27			8	50	4	
7	12	25			8	23	27			8	51	6	
7	13	22			8	24	27		Strychnin.	8	52	8	
7	14	23							nitric.	8	53	11	
7	15	24							1 : 2000	8	54	12	
7	16	26			8	25	28			8	55	13	
7	17	28			8	26	18			8	56	13	
7	18	28			8	27	6	27		8	57	14	
7	19	29			8	28	3			8	58	14	
7	20	29			8	29	5			8	59	14	
7	21	29			8	30	7	25		9	—	15	
7	22	29			8	31	10			9	1	16	
7	23	29			8	32	21			9	2	17	
7	24	29			8	33	28			9	3	18	
7	25	29			8	34	34	30		9	4	19	
7	26	29		normal	8	35	36			9	5	20	
7	27	30			8	36	38	31		9	6	22	
7	28	30			8	37	38			9	7	24	
7	29	30			8	38	38			9	8	25	
7	31	30			8	39	38	32		9	9	26	
7	31	30			8	40	38		normal	9	10	27	
7	32	30			8	41	33			9	11	27	



tration des Giftes eine schwächere durchleiten, und dann erst dieselbe durch reine *Ringer-Locke*sche Flüssigkeit ersetzen, so können wir die Reaktion der Gefäße auf den Austritt des Giftes entweder gar nicht aufkommen lassen oder sie im Verhältnis zu der Reaktion, welche bei der Ablösung einer starken Konzentration des Giftes unmittelbar durch reine *Ringer-Locke*sche Flüssigkeit eintritt, bedeutend abschwächen.

Der allmähliche Übergang von einer starken Konzentration zur reinen *Ringer-Locke*schen Flüssigkeit muß zwecks Vermeidung der Gefäßreaktion auf den Austritt des Giftes in bestimmter Abstufung und genügend lange Zeit vollzogen werden. Läßt man auf eine stark konzentrierte Cocainlösung (1 : 1000) nicht allmählich sondern, auf einmal eine bedeutend schwächere (1 : 5000) durchfließen, so kann,



Kurve 4.

wie aus der Kurve Nr. 2 ersichtlich, eine für das Austrittsstadium dieses Giftes charakteristische Wirkung ausgelöst werden, d. h. eine Gefäßverengerung.

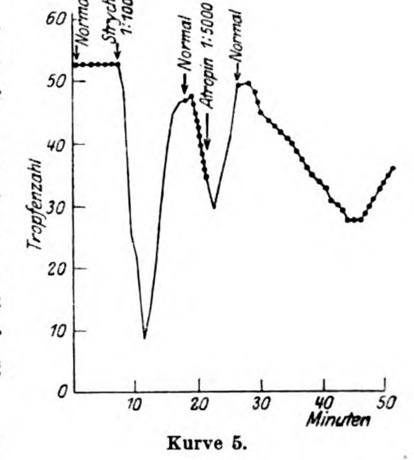
Ferner kann man an allen vorliegenden Kurven sehen, daß die Gefäßreaktion während der Periode der Auswaschung ihre bestimmte Dauer hat (welche verschieden für verschiedene Gifte und Ohrengefäße verschiedener Kaninchen sein kann). Wir versuchten wiederholt durch die während der Periode des Auswaschens des Cocains oder Strychnins verengerten Gefäße Atropin (1:5000) durchzuleiten; dabei trat eine die Norm erreichende Erweiterung der Gefäße ein; die auf die Atropindurchleitung aber folgende Durchleitung reiner *Ringer-Locke*schen Flüssigkeit hatte abermals eine Gefäßverengerung zur Folge; diese Gefäßverengerung kann nur darauf zurückgeführt werden, daß das frühere Gift (Cocain oder Strychnin) sein Stadium des Austritts abschließt, da das Atropin an und für sich während des Auswaschens eine derartige Verengerung nicht zu erzeugen pflegt. Zur Veranschaulichung bringe ich eins der Versuchsprotokolle und die Kurve Nr. 5.



Tabelle V. Versuchsprotokolle über die Wirkung des Strychnin nitr. Temperatur 11° C. (Siehe Kurve 5.)

Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Uhr	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.
9	10	53		9	22	22		9	35	50	normal	9	49	30
9	11	53		9	23	32		9	36	48		9	50	29
9	12	53		9	24	40		9	37	45		9	51	28
9	13	53		9	25	45		9	38	44		9	52	28
9	14	53		9	26	47		9	39	43		9	53	28
9	15	53		9	27	47		9	40	42		9	54	29
9	16	53		9	28	48	normal	9	41	41		9	55	30
9	17	49	Strychnin.	9	29	43		9	42	40		9	56	31
			nitric.	9	30	35	Atropini	9	43	38		9	57	33
			1 : 1000				1 : 5000	9	44	36		9	58	34
9	18	26		9	31	30*)		9	45	35		10	—	35
9	19	22		9	32	38		9	46	34		10	1	36
9	20	9		9	33	42		9	47	33				
9	21	14		9	34	50		9	48	31				

Wollen wir nun diese Daten, die auf eine bestimmte Dauer der Gefäßreaktion während der Auswaschung der Gifte hindeuten, mit den obenerwähnten (daß diese Reaktion für jedes Gift typisch sei und sich von der Periode des Durchfließens des Giftes der Intensität oder dem Charakter nach unterscheide) zusammenfassen, so müssen wir zum Schluß gelangen, *daß das Austrittsstadium des Giftes aus den Geweben ein aktives Stadium sei.*



Kurve 5.

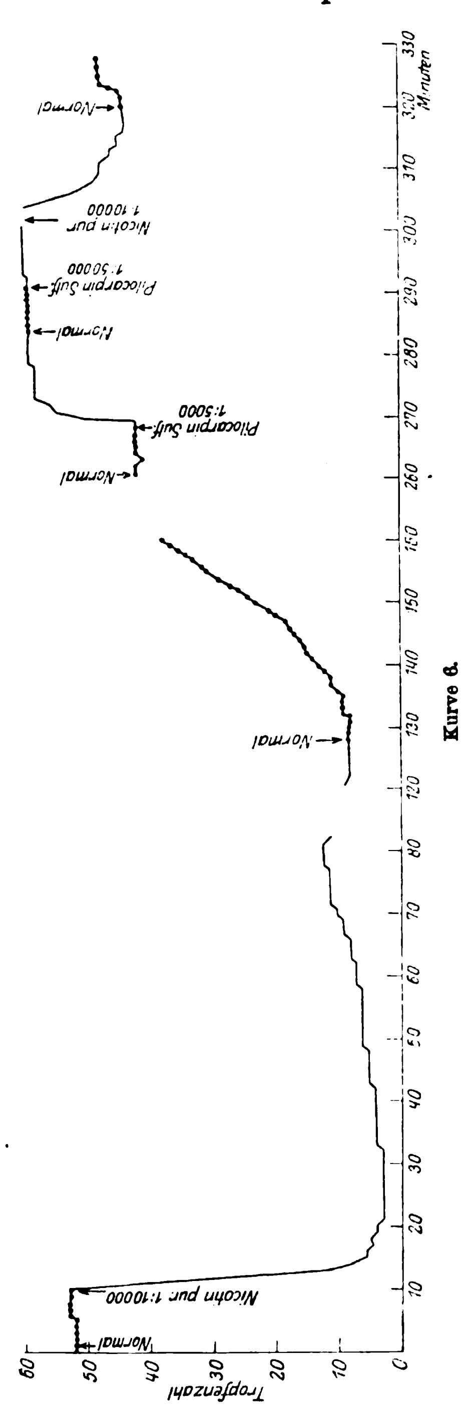
Die Periode des Auswaschens der Gewebe vom Gifte verdient auch in anderer Richtung Interesse. Unsere[4]) Untersuchungen an den Gefäßen zeigten, *daß, wenn das Auswaschen des Giftes nicht lange genug ausgeführt wurde, die Reaktion der Gewebe auf dasselbe oder auf anderes Gift anders als in der Norm war.*

So konnten wir bei Nicotin, Pilocarpin, Strychnin und Strophanthin sehen, daß die Gefäßverengerung, die durch die Durchleitung normaler Flüssigkeit (beim Auswaschen der genannten Gifte) erzeugt wurde, sofort vorüberging, sowie von neuem das Gift in derselben Konzentration

*) Die Verminderung der Tropfenzahl in den ersten 2 Minuten der Durchleitung des Atropins muß der Wirkung des früheren Giftes (dem Strychnin) zugeschrieben werden, da das Atropin, bevor es in die Ohrengefäße eintrat, erst die Verbindungsröhrchen passieren mußte.



durchgeleitet wurde. Unter den genannten Bedingungen begegnen wir also der scheinbar paradoxen Tatsache, daß die normale Flüssigkeit auf die Gefäße wie ein Gift einwirke, während das Gift, umgekehrt, den Gefäßtonus zur Norm bringt. Wenn wir nach vorausgegangener Durchleitung von Pilocarpin Nicotin durchströmen lassen, so wird das Nicotin, wie das an Hand der Kurve Nr. 6 ersichtlich wird, eine schwächere Wirkung auslösen, als wenn das Nicotin gleich von Anfang ohne vorherige Pilocarpinanwendung durchgeleitet wird.



Kurve 6.

Die Versuche von *Sadowskaja*[15]) an Gefäßen des Kaninchenohres zeigten, daß eine Verstärkung der Gefäßreaktion auf schwache oder unwirksame Histaminlösungen (Imido-Roche) nur dann beobachtet wird, wenn das Auswaschen einer vordem durchgeleiteten stärkeren Konzentration von kurzer Dauer war.

In den Versuchen von *N. P. Krawkow*[1]) und *Beresin*[3]) am isolierten Herzen wurde festgestellt, daß die Umstimmung der Herztätigkeit, die beim Auswaschen des Nicotins und Morphiums einzutreten pflegte, durch die Durchleitung desselben Giftes behoben wurde. Ferner konnte man [Versuche von *Beresin*[3])] am isolierten Herzen bei wiederholter Durchleitung des Morphiums die typische Wirkung desselben auf das Herz nur in dem Falle beobachten, wenn der wiederholten Morphiumdurchleitung ein ca. 3 Stunden langes Auswaschen vorausging. Alle diese Beobachtungen zeugen davon, daß das Vorhandensein in den Geweben einer wenn auch geringen Giftmenge die Wirkung desselben oder eines

anderen Giftes verändert, weshalb diesem Umstande Rechnung getragen werden muß.

Die weiteren Untersuchungen unseres Laboratoriums beziehen sich auf die Frage, wie im Stadium der Sättigung der Gewebe mit einem Gifte dieselben auf die Einwirkung eines anderen reagieren. Ich werde

Tabelle VI. Versuchsprotokolle über die Wirkung des Nikotins. Temperatur 11° C. (Siehe Kurve 6.)

Zeit Std.	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Std.	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	Zeit Std.	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.		Zeit Std.	Zeit Min.	Tropfenz. in d. Min.	
2	15	52	normal	3	30	11	4	48	31		7	6	59	Pilocarp.
2	16	52		3	31	11	4	49	32					sulf.
2	17	52		3	32	12	4	50	33					1:5000
2	18	52		3	33	12	4	51	34		7	7	60	
2	19	52		3	34	12	4	52	36		7	8	60	
2	20	53		3	35	12	4	53	38		7	9	60	
2	21	53		4	15	8	4	54	38	normal	7	10	60	
2	22	53		4	16	8	6	36	42		7	11	60	
2	23	53		4	17	8	6	37	42		7	12	60	
2	24	53		4	18	8	6	38	41		7	13	60	
2	25	42	Nicotin.	4	19	8	6	39	42		7	14	60	
			pur.	4	20	8	6	40	42		7	15	60	Nicotin
			1:10000	4	21	8	6	41	42					pur.
2	26	23		4	22	8	6	42	42	Pilocarp.				1:10000
2	27	12		4	23	8	6	43	42	sulf.	7	16	56	
2	28	8		4	24	8				1:5000	7	17	52	
2	29	6		4	25	8					7	18	50	
2	30	6		4	26	9	6	44	50		7	19	49	
2	31	5		4	27	9	6	45	55		7	20	48	
2	32	5		4	28	9	6	46	56		7	21	48	
2	33	4		4	29	9	6	47	58		7	22	48	
2	34	4		4	30	10	6	48	58		7	23	46	
2	35	3		4	31	11	6	49	58		7	24	46	
2	47	3		4	32	11	6	50	58		7	25	45	
2	48	4		4	33	12	6	51	58		7	26	45	
2	58	4		4	34	13	6	52	58		7	27	44	
2	59	5		4	35	14	6	53	59		7	28	44	
3	4	5		4	36	15	6	54	59		7	29	44	
3	5	6		4	37	15	6	55	59		7	30	44	
3	16	6		4	38	16	6	56	59		7	31	44	
3	17	7		4	39	17	6	57	59	normal	7	32	44	normal
3	20	7		4	40	17	6	58	59		7	33	45	
3	23	8		4	41	18	6	59	59		7	34	48	
3	24	8		4	42	20	7	—	59		7	35	48	
3	25	9		4	43	23	7	1	59		7	36	48	
3	26	9		4	44	24	7	2	59		7	37	48	
3	27	9		4	45	26	7	3	59					
3	28	10		4	46	27	7	4	59					
3	29	10		4	47	29	7	5	59					

hier diese Untersuchungen nur leicht streifen, da ich mir eine ausführlichere Behandlung der Frage über die Art der Wirkung einer aus 2 Giften bestehenden Mischung und über die hierbei eintretenden Kombinationen der Wirkungsstadien in einer speziellen Arbeit vorbehalte.

Aus den Versuchen *N. P. Krawkows*[12]) geht hervor, daß das isolierte Herz auf ein Gemisch zweier Gifte nach vorausgegangener Sättigung mit einem dieser Gifte anders reagiert, als wenn diese Sättigung nicht vorangegangen wäre.

Die Untersuchungen von *Pissemsky*[16]) und dann auch *Kondratjewa*[17]) an den Gefäßen des isolierten Kaninchenohres zeigten, daß, wenn die Gewebe sich in der Phase der Sättigung mit einem der Gifte befinden, aus welchen das Gemenge zusammengesetzt ist, die Gefäße auf das Giftgemenge anders reagieren, als wenn eine derartige Sättigung nicht vorhanden ist. Die Versuche von *Kondratjewa* ergaben, daß die Sättigung der Gewebe mit einem Gifte „von scheinbar unwirksamer" Konzentration schon einen wesentlichen Einfluß auf die Wirkung eines anderen Giftes auszuüben vermag: bei manchen Giften im Sinne einer Abschwächung der Wirkung, bei anderen im Sinne einer Verstärkung.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß *im Stadium des Austritts eines Giftes die Wirkung des anderen eine Veränderung erfährt*. So ist aus der Kurve Nr. 6 ersichtlich, daß das Nicotin im Stadium des Austritts des Pilocarpins unvergleichlich schwächer wirkt als an und für sich.

Auf Grund der vorstehenden Auseinandersetzungen gelangen wir zu den folgenden Hauptschlüssen:

1. Am isolierten Herzen der Warm- und Kaltblüter, sowie auch an den Gefäßen isolierter Organe der Tiere und des Menschen werden in der Wirkung vieler Gifte 3 Stadien beobachtet: a) das Stadium des Eindringens des Giftes in die Gewebe, b) das Stadium der Sättigung derselben mit dem Gifte (des Verweilens des Giftes in den Geweben) und schließlich c) das Stadium des Austritts des Giftes aus den Geweben.

2. Alle 3 Stadien der Giftwirkung unterscheiden sich voneinander: bei manchen Giften durch die Intensität der Wirkung, bei den anderen durch den Charakter der Wirkung.

3. Zwischen der physiologischen Intensität der Reaktion der Gewebe im Stadium der Sättigung und der Konzentrationsstärke des Giftes besteht ein Parallelismus.

4. Die Reaktion der Gewebe im Austrittsstadium ist für jedes Gift charakteristisch, tritt nur bei bestimmten Konzentrationen ein und ist in vielen Fällen stärker als während der ersten 2 Stadien.

5. Das Austrittsstadium ist eine aktive Periode der Giftwirkung.

6. Bei Körpertemperatur der durch die Gefäße fließenden Flüssigkeit ist die Reaktion der Gefäße auf Cocain und Strychnin im Austrittsstadium deutlicher ausgesprochen als bei Zimmertemperatur.

7. Nach einer langdauernden Durchleitung eines Giftes ist die Reaktion der Gefäße im Austrittsstadium stärker als nach einer kurzdauernden.

8. Die Reaktion der Gefäße im Austrittsstadium des Giftes kann dadurch beseitigt resp. abgeschwächt werden, daß man die Konzentration des durchfließenden Giftes allmählich und während einer bestimmten Zeit herabsetzt.

9. Die Anwesenheit in den Geweben einer wenn auch geringen Giftmenge (bei ungenügender Auswaschung) vermag schon die Wirkung desselben oder eines anderen Giftes zu verändern.

10. Im Stadium der Sättigung der Gewebe mit einem Gifte pflegen dieselben auf die Einwirkung eines anderen Giftes anders zu reagieren, als wenn eine derartige Sättigung nicht vorangeht: so wird bei manchen Giften die Reaktion abgeschwächt, bei anderen, umgekehrt, verstärkt. Ein aus 2 Giften zusammengesetztes Gemisch pflegt nach vorangehender Sättigung der Gewebe mit einem dieser Gifte andere Wirkung auszulösen, als das ohne vorangegangene Sättigung der Fall ist.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Krawkow, N. P.*, Über die verschiedenen Phasen der Giftwirkung auf das isolierte Herz. Russkij Wratsch 1911, Nr. 41. — [2]) *Tjetjew, A. A.*, Über die verschiedenen Phasen der Strychninwirkung auf das isolierte Herz der Warm- und Kaltblüter. Inaug.-Diss. Petrograd 1913. — [3]) *Beresin, W. J.*, Über die Gewöhnung des isolierten Herzens an Morphium und Nicotin. Russkij Wratsch 1912, Nr. 43 u. 44. — [4]) *Schkawera, G. L.*, Über die verschiedenen Phasen der Giftwirkung auf die peripherischen Gefäße. Inaug.-Diss. Petrograd 1914. — [5]) *Anitschkow, S. W.*, Über die Wirkung des Chinins auf die peripherischen Gefäße. Russkij physiologitscheskij Journ. Bd. **3**, 206. 1921. — [6]) *Sakussow, B. B.*, Zur Frage über die Wirkung der Gifte auf die Gefäße isolierter Nieren. Inaug.-Diss. Petrograd 1904. — [7]) *Krawkow, N. P.*, Über die Wirkung der Gifte auf den Gasaustausch bei Tieren. Russkij Wratsch 1903, Nr. 19. — [8]) *Beresin, W. J.*, Über die Wirkung des Äthylalkohols auf den Gasaustausch der Tiere. Inaug.-Diss. 1911. — [9]) *Pissemsky, S. A.*, Zur Methodik der Untersuchung gefäßverengender und -erweiternder Stoffe. Russkij Wratsch 1912, Nr. 8. — [10]) *Pissemsky, S. A.*, Über den Einfluß der Temperatur auf die peripherischen Gefäße (isoliertes Kaninchenohr). Pflügers Arch. **156**, 426. 1914. — [11]) *Swjetschnikow*, Über die verschiedenen Bedingungen der Adrenalinwirkung auf die peripherischen Gefäße. Inaug.-Diss. Petrograd 1913 und Pflügers Arch. **157**, 431. 1914. — [12]) *Krawkow, N. P.*, Über die Wirkung der Gifte in verschiedenen Perioden ihres Verweilens in den Geweben. Russkij Wratsch 1915, Nr. 45. — [13]) *Straub, W.*, Zur chemischen Kinetik der Muscarinwirkung und des Antagonismus Muscarin—Atropin. Pflügers Arch. **119**, 127. 1907. — [14]) *Straub, W.*, Quantitative Untersuchung des Eindringens von Alkaloiden in lebende Zellen. Pflügers Arch. **98**, 233. 1903. — [15]) *Sadowskaja, S. S.*, Über die Wirkung proteinogener Amine auf die peripherischen Gefäße. Inaug.-Diss. Petrograd 1914. — [16]) *Pissemsky, S. A.*, (Zit. nach Nr. [12])]. — [17]) *Kondratjewa, O. M.*, Zur Frage über die kombinierte Wirkung verschiedener Gifte auf die peripherischen Gefäße. Inaug.-Diss. Petrograd 1916.



Über aktive Diastole.

Von

Prof. A. K. Siewert.

(Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie [Vorstand: Prof. *W. K. Lindemann*] und aus dem Physiologischen Laboratorium [Vorstand: Prof. *W. I. Tschagowetz*] der Universität zu Kiew.)

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. März 1922.)

I.

Seit den Zeiten des *Erasitratus* und *Galenus* [1]) stehen sich in der Lehre über die Diastole des Herzens hauptsächlich zwei diametral entgegengesetzte Meinungen gegenüber: nach der einen ist die Diastole des Herzens eine aktive Funktion des Herzens, nach der anderen eine passive Funktion, die zum Teil durch von außen auf das Herz wirkende Kräfte beeinflußt vor sich geht.

Nachdem im Jahre 1878 durch die Versuche von *Goltz* und *Gaule* [2]) festgestellt war, daß in den Hohlräumen des Herzens während der Diastole ein negativer Druck besteht, schien der alte Streit über die Doppelfunktion des Herzens d. h. über die Drucktätigkeit während der Systole und die Saugtätigkeit während der Diastole, endgültig entschieden zu sein. In Wirklichkeit aber gaben die Versuche von *Goltz* und *Gaule* nur den Anstoß zu einer ganzen Reihe von neuen Untersuchungen, die lediglich den Erfolg hatten, daß die Frage über die Diastole des Herzens auch bis heute noch strittig ist. *Goltz* und *Gaule* erklärten den negativen Druck hauptsächlich durch die Elastizität des Herzmuskels und verglichen das Herz mit einem Gummiball. Die Ansicht wurde aber bald widerlegt, da sich in dem Herzen allzu wenig elastische Elemente vorfinden.

In der Folge wurden zur Erklärung der Saugtätigkeit des Herzens verschiedene andere Momente herangezogen, wie z. B. die Erweiterung der Aortenmündung, die Spiraldrehung des Herzens, die Erweiterung der Atrioventrikularöffnungen u. a. m. Aber all diese Erklärungen

[1]) Siehe *E. Ebstein*, Ergebnisse der Physiologie III, 2, S. 123. 1904.

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**, 100. 1878.

haben keinen anderen Wert, als den von Vermutungen. — Mehrfach wurde auch der Versuch gemacht, die Diastole des Herzens als aktive Muskelfunktion zu erklären; aber den dafür angeführten Tatsachen fehlte es an Gewicht und Beweiskraft.

Anderseits wurde auch die Ansicht ausgesprochen, daß der negative Druck in den Hohlräumen des Herzens rein zufällig stattfinde oder künstlich hervorgerufen sei. Von den in diesem Sinne ausgesprochenen Ansichten hat der Erklärungsversuch von *von den Velden*[1]) als der wahrscheinlichste am meisten Anklang gefunden, und *Andrejew*[2]), der im Jahre 1916 eine Monographie über die Diastole des Herzens veröffentlicht hat, hält die Erklärung *v. d. Veldens* sogar für durchaus wahrscheinlich. Nach *v. d. Velden* findet das Phänomen von *Goltz* und *Gaule* darin seine Erklärung, daß das Blut an der Sondenöffnung, die in den Herzventrikel eingeführt ist, rasch vorüberfließt; dadurch werde ein Saugprozeß hervorgerufen, ähnlich dem Saugprozeß in den *Pitot*schen Röhrchen oder in der *Bunsen*schen Wasserpumpe. Bekanntlich beträgt die Geschwindigkeit des Blutstroms in den großen Gefäßen und in der Aorta 300—500 mm in der Sekunde. In den Venen ist die Geschwindigkeit geringer. Außerdem wird ein Teil dieser Geschwindigkeit, wenn man passive Diastole annimmt, zur Ausdehnung des Herzens verbraucht, wie gering der Widerstand des Herzens dabei auch sein mag. Schwerlich läßt sich annehmen, daß eine verhältnismäßig so geringe Geschwindigkeit des Blutstroms eine Saugtätigkeit bis zu — 80 mm Hg veranlassen könnte, wie ich es bei meinen Versuchen beobachtet habe, denn tägliche Versuche mit der *Bunsen*schen Pumpe zeigen, daß ein Saugprozeß nur bei außerordentlicher Geschwindigkeit des Wasserstroms hervorgerufen wird. Aber indem die Autoren einen derartigen Saugprozeß zulässig finden, geben sie zugleich doch auch die Möglichkeit zu, daß der Saugprozeß durch das Rückströmen des Blutes infolge mangelhaften Verschlusses der Aortenklappen oder während der Systole des Herzens hervorgerufen werde. Diese Zugeständnisse ändern aber an der Sachlage nichts: weder der Rückstrom noch der Strom während der Systole können genügende Geschwindigkeit besitzen. Bei Messungen der Geschwindigkeit des Blutstroms vermittels des Apparates von *Marey-Cybulski*, der nach dem Prinzip der *Pitot*schen Röhrchen konstruiert ist, schwankt der Druck in den Röhrchen nur in einer gewissen positiven Höhe. Außerdem fällt die Phase des negativen Herzdrucks beim Aufzeichnen des inneren Herzdrucks vermittels des *Hürthle*schen Tonographen, wie mich meine Versuche gelehrt haben, ausschließlich in die Periode der Diastole des Herzens. Demnach haben die Erklärungen *v. d. Veldens* sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 3. 1906.
[2]) *Andrejew*, Die Diastole des Herzens (russisch). Moskau 1916.



Schmiedeberg[1]) hat sich in seiner Arbeit vom Jahre 1910 dahin ausgesprochen, daß der negative Druck in den Hohlräumen des Herzens durch pulsatorische Beschleunigung des Blutstroms bedingt sein könne, und daß dieser Druck am Ende der Systole des Herzens stattfinde. *Schmiedeberg* stützt sich dabei auf die früheren Versuche von *Moens*[2]) mit einem Gummiballon. Für eine solche Wirkung wäre jedoch eine schnelle und erschöpfende Entleerung des Ballons bei der jedesmaligen Zusammenziehung die unerläßliche Bedingung, was wir aber an Warmblütern nicht beobachten. Außerdem findet, wie schon gesagt, ein negativer Druck in den Hohlräumen des Herzens während der Diastole statt und nicht am Ende der Systole. Folglich ist auch diese Erklärung wenig wahrscheinlich, und das Phänomen von *Goltz* und *Gaule* ist auch heute noch eine durchaus feststehende Tatsache, mit der man unbedingt bei allen Untersuchungen zur Aufhellung der Diastole des Herzens zu rechnen hat.

Nach den Untersuchungen von *Goltz* und *Gaule* beträgt die absolute Höhe des negativen diastolischen Druckes im linken Herzventrikel — 52 mm Hg, im rechten — 17,2 mm Hg, im rechten Atrium — 11,2 mm Hg. Man muß aber nicht vergessen, daß der negative Druck in den Hohlräumen des Herzens keine konstante Größe ist, er kann je nach den Bedingungen bald größer, bald kleiner sein. In einigen Fällen kann der negative Druck überhaupt nicht festgestellt werden; daraus folgt aber noch nicht, daß ein negativer Druck in den Hohlräumen des Herzens überhaupt nicht stattfindet. Bei vielen Versuchen, bei denen sich im linken Ventrikel kein negativer Druck ergab oder derselbe verhältnismäßig gering war, erzielte ich sehr hohen negativen Druck ohne Änderung der Sondenlage nach zeitweiliger Unterbrechung der Atmung oder aber nach Injektion von Strophantin in den Hohlraum des Perikardiums. Es gibt wahrscheinlich auch andere Ursachen, welche die Saugtätigkeit des Herzens erhöhen. Anderseits gibt es aber auch, wie man annehmen kann, Ursachen, welche die Saugtätigkeit des Herzens herabsetzen oder sogar vollständig zum Stillstand bringen, und in dieser Hinsicht bietet der Versuch *v. d. Veldens*[3]) mit Unterbindung der Lungenarterie ein gewisses Interesse. Durch Unterbindung dieser Arterie unterbrach *v. d. Velden* zeitweilig den Eintritt von Blut in den linken Herzventrikel und beobachtete jedesmal das Aufhören der Saugtätigkeit, wobei das Quecksilber im Manometer sich auf Null einstellte. Wenn man diese Beobachtungen *v. d. Veldens* mit den meinigen vergleicht, bei denen sich bei zeitweiliger Unterbrechung der Atmung eine bedeutende Erhöhung des negativen Drucks im linken Ventrikel ergab, könnte man meinen,

[1]) Arch. f. Physiol. 1910, S. 173.
[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **20**, 517. 1879.
[3]) Siehe Note [1]) S. 325.

daß die diastolische Funktion des linken Ventrikels offenbar von der Blutfülle des kleinen Kreislaufes abhängt: die Saugtätigkeit des Herzens sinkt bei Verringerung der Blutfülle (Unterbindung der Arteria pulmonalis) und steigt sichtlich bei Verstärkung derselben infolge von Atemunterbrechung. Untersuchungen über diese Verhältnisse könnten meiner Ansicht nach zur Aufhellung der strittigen Frage über die Diastole viel beitragen und überhaupt unsere Kenntnis von der Anpassungsfähigkeit des Herzens an die Anforderungen des Moments nicht nur während der Systole, sondern auch während der Diastole wesentlich fördern.

Bei der Untersuchung der Diastole des Herzens, wie überhaupt bei Untersuchungen der Funktion verschiedener anderer Organe, können wir uns nicht mit den gewöhnlichen Lebensbedingungen begnügen, da in diesem Falle viele physiologische Eigenheiten oft nicht zutage treten; erst gewisse künstlich erzeugte Veränderungen dieser Bedingungen rufen die Betätigung mancher sonst latenter Kräfte hervor und ermöglichen uns damit eine genauere Vorstellung von den Funktionen des betreffenden Organs. Aus diesem Grunde will es mir scheinen, daß *v. d. Velden* die endgültige Entscheidung dieser Frage durch seine Untersuchungen kaum gefördert hat.

v. d. Velden hat die erste Reihe seiner Versuche an isolierten Katzenherzen ausgeführt, die im Apparate *Langendorffs* künstlich ernährt wurden, und dabei kein einziges Mal eine Ansaugung der Flüssigkeit durch das Herz feststellen können. Aber, wie ich schon erwähnte, gelingt es auch bei der Untersuchung des Herzens in situ oft nicht, eine Ansaugung festzustellen; diese Ansaugung tritt, und zwar in ausgesprochenem Grade, nur bei Verstärkung der Diastole zutage. Daher können uns die Ergebnisse *v. d. Veldens* nicht verwundern, denn bei einer solchen Versuchsanordnung arbeitet das Herz unter äußerst ungünstigen Bedingungen, die eine bedeutende Herabsetzung seiner Tätigkeit nicht nur während der Diastole, sondern auch während der Systole hervorrufen.

In einer anderen Reihe von Versuchen glaubte *v. d. Velden* der Entscheidung dieser Frage dadurch näherkommen zu können, daß er den Versuchskatzen mit geöffnetem Thorax in das Zentralende der Vena cava superior eine breite Kanüle einführte, die mit einem mit defibriniertem Blut gefüllten Zylinder in Verbindung stand; die Vena azygos wurde unterbunden, und die Vena cava inferior wurde in demselben Augenblick geschlossen, wo der Zufluß des Blutes aus dem Zylinder geöffnet wurde. Bei einer solchen Versuchsanordnung konnte das Herz nur aus dem Zylinder Blut schöpfen. Bei allen Versuchen sank die Bluthöhe im Zylinder nicht unter das Niveau des Herzens. Anläßlich dieser Versuche äußert *v. d. Velden* sein Erstaunen darüber, warum derartige einfache Versuche, die tadellos die Abhängigkeit des Blutzuflusses zum



Herzen von hydrostatischen Gesetzen dartun, in dieser viel umstrittenen Frage nicht schon früher angewandt worden seien. Dagegen muß ich darauf hinweisen, daß schon *Moens*[1]) versucht hat, die Saugtätigkeit des Herzens durch Messungen des Druckes in der Hohlvene zu widerlegen.

Andrejew[2]) stellte im Jahre 1916 ähnliche Versuche an, ohne indes den Brustkorb zu öffnen, und konnte zu seinem Erstaunen auch keine Ansaugung feststellen, die sich doch, sei es auch nur unter dem Einflusse der Saugtätigkeit des Brustkorbes, hätte einstellen müssen. Erst nachdem er beide Nasenlöcher verstopft, d. h. die Atmung unterbrochen hatte, beobachtete er ein bedeutendes Sinken der Flüssigkeit im Zylinder, was *Andrejew* dann durch die Saugtätigkeit des Brustkorbes erklärte, obgleich er dieser Frage nicht weiter nachging. Die weiteren Versuche *Andrejews* zeigten, daß das Herz bei Einführung von verhältnismäßig geringen Mengen physiologischer Lösung in die Vena jugularis unverzüglich durch vergrößerte Diastole reagiert.

Vergleicht man diese Versuche mit den angeführten Versuchen *v. d. Veldens*, so finden wir, daß die Resultate völlig denjenigen entsprechen, die *v. d. Velden* bei seinen Versuchen mit Unterbindung der Arteria pulmonalis erhalten hat, über die ich schon oben referierte, d. h. die Diastole der Herzventrikel vermindert sich bei Verringerung des Blutzuflusses zum Herzen (Unterbindung der Venen und Zufluß von Blut aus einem Zylinder) und die Diastole des Herzens wird vergrößert durch Zuleitung von Flüssigkeit in die Venen.

Andrejew hält die auf diese Weise erzielte Hyperdiastole des Herzens für einen Beweis von bedeutender Nachgiebigkeit der Herzwandungen und meint, daß durch seine und *v. d. Veldens* Versuche die Frage über die passive Diastole des Herzens endgültig entschieden sei. Dieser Ansicht kann ich mich indessen nicht anschließen. Die angeführten Versuche sprechen nur für eine bedeutende Anpassungsfähigkeit der Diastole des Herzens an die Anforderungen des Augenblicks. Nach wie vor steht einer Anerkennung der passiven Diastole des Herzens im Wege das Phänomen von *Goltz* und *Gaule* einerseits und anderseits die von mir im Jahre 1912 festgestellte Tatsache, daß die Höhe des negativen Druckes im linken Herzventrikel beliebig gesteigert werden kann unter dem Einfluß spezifisch wirkender Stoffe (Strophantin) oder durch Atemunterbrechung beim Tiere. Dank dieser Tatsache erscheint das Phänomen von *Goltz* und *Gaule* in einem ganz anderen Lichte, und wir gewinnen durch sie die Möglichkeit, die diastolische Funktion des Herzens eingehender zu untersuchen.

---

[1]) Siehe Note [2]) S. 326.
[2]) Siehe Note [2]) S. 325.



II.

Schon im Jahre 1903, als ich die Tätigkeit des Froschherzens bei geöffneter Brusthöhle studierte, fesselte meine Aufmerksamkeit der Umstand, daß das Herz vor der Systole sich ganz plötzlich gewissermaßen zu einer Maximalerweiterung aufrafft, um darauf in den Zustand der Kontraktion überzugehen. Der Zeit nach entsprach diese Maximalerweiterung gewissermaßen der Zusammenziehung der Vorhöfe, und es lag die Vermutung nahe, daß sie unter dem Einfluß des durch die Kontraktion der Vorhöfe hervorgerufenen Blutdruckes vor sich gehe. Trotz verschiedener Versuche, diese Frage zur Entscheidung zu bringen, konnte ich doch nicht die Überzeugung gewinnen, daß diese Erweiterung kein spontaner Vorgang sei, demzufolge die Erweiterung des Ventrikels gewissermaßen der Kontraktion der Vorhöfe entgegenkommt. Die Versuche von *Jacobj* und *Wybauw*, über die ich am Schluß meiner Arbeit eingehender referieren will, konnten bis zu einem gewissen Grade als Bestätigung dieser Vermutung dienen und veranlaßten mich, der Frage über die Diastole des Herzens näherzutreten.

Die erste Reihe meiner Untersuchungen, die ich gemeinsam mit Prof. *Heubner* vornahm, veröffentlichte ich im Jahre 1908 [1]). In dieser Arbeit findet sich die Beschreibung eines Differential-Quecksilber-Manometers, mit dem wir die Messungen des inneren Herzdrucks im linken Herzventrikel ausführten, und sind außerdem die Resultate unserer gemeinsam vorgenommenen Versuche mitgeteilt, zu denen wir bei Injektion einer Lösung von Helleborein und Strophantin in das Blut gelangten. Diese Versuche zeigten, daß bei Injektion von Helleborein und Strophantin in das Blut sehr bald eine bedeutende Verringerung des negativen diastolischen Druckes eintritt.

Eine zweite Reihe von Versuchen wurde von mir im Jahre 1912 im Laboratorium für allgemeine Pathologie von Prof. *W. K. Lindemann* [2]) vorgenommen. Diese Versuche fanden an großen Hunden von 20—30 kg Gewicht statt. Die Hunde erhielten subcutan Morphium zu 10 mg pro Kilo; Kurare bis zum Stillstand jeglicher Bewegung wurde in die Hüftvene injiziert. Dabei wurde nach Herstellung von künstlicher Atmung der Brustkorb weit geöffnet. In das Perikardium wurde eine Kanüle eingeführt, die behufs Aufzeichnung der Perikardialkurve mit einer *Marey*schen Trommel verbunden war. Durch dieselbe Kanüle wurde in das Perikardium eine Lösung von Strophantin (*Boehringer*) injiziert. In den linken Ventrikel wurde durch die rechte Carotide ohne Beschädigung der Aortenklappen eine Sonde eingeführt, die mit dem beschriebenen Differential-Manometer in Verbindung stand. Die Protokolle und Ausschnitte der Kurven von vier Versuchen bringe ich untenstehend zum

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Suppl.-Bd. 1908, S. 496.

[2]) Zur Lehre von der aktiven Diastole des Herzens. Festschrift für *W. K. Lindemann*. Kiew 1912 (russisch).



Abdruck. In den beiden ersten Versuchen wird die Wirkung von Strophantin bei seiner Injizierung in das Perikardium, im dritten und vierten Versuch die Wirkung von Atemerschwerung beim Tiere auf den inneren Herzdruck demonstriert.

Versuch Nr. 1. Abb. 1. Hund von 25 kg. Gewicht des Herzens 205 g.

Zeit	Druck in mm Hg			Anmerkungen
	mittl.	max.	minim.	
2^h —′	198			Sonde in der Aorta
2^h 1′	187			
2^h 2′	194			
2^h 3′	82			Sonde im linken Ventrikel
2^h 6′	75			
2^h 8′		212	—30	
2^h 11′		224	—36	
2^h 13′		221	—33	
2^h 25′	76			
2^h 26′		205	—11	
2^h 29′		196	—11	
2^h 36′		190	— 3	4 mg Strophantin
2^h 38′		232	—46	
2^h 40′		232	—49	
2^h 43′		209	—42	
2^h 44′		213	—40	Kontraktionen unregelmäßig
2^h 47′		212	— 9	
2^h 48′		200	— 0	

Versuch Nr. 2. Abb. 2. Hund von 25 kg. Gewicht des Herzens 230 g.

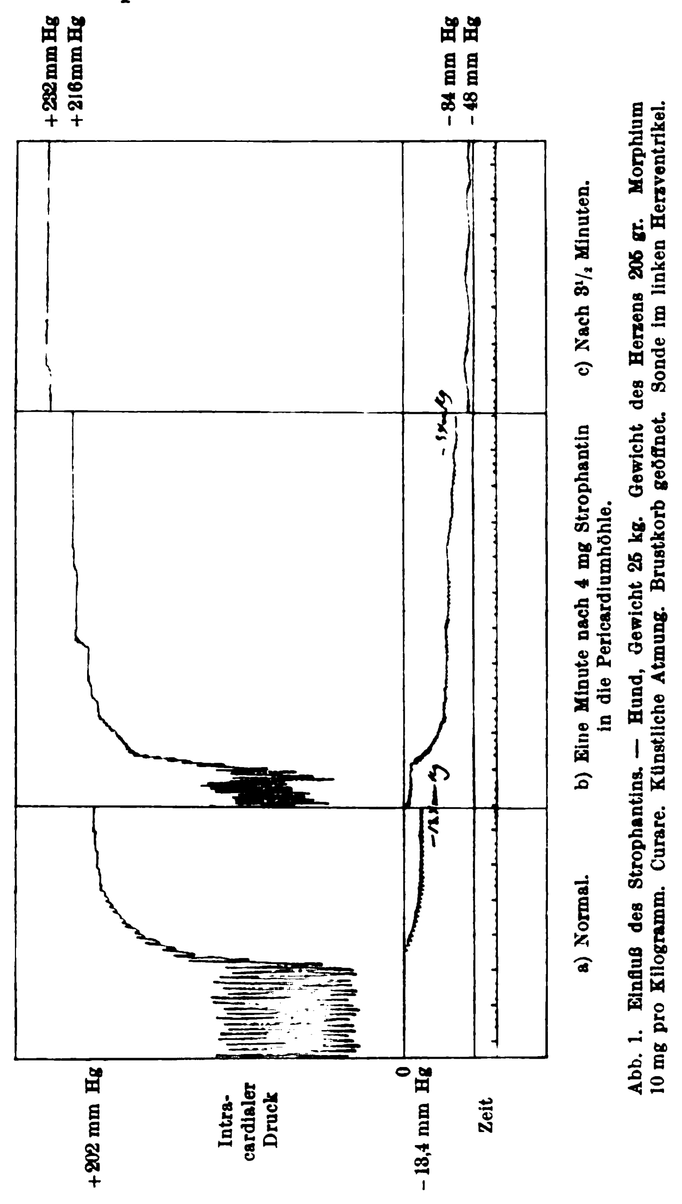
Zeit	Druck in mm Hg			Anmerkungen
	mittl.	max.	minim.	
2^h 43′	59			Sonde im linken Ventrikel
2^h 44′		214	—32	
2^h 47′		224	—34	
3^h —′	61			
3^h 1′		226	—30	
3^h 5′		214	—29	
3^h 7′	69			
3^h 9′		208	—20	
3^h 12′		208	—10	
3^h 13′				4 mg Strophantin
3^h 14′		212	—20	
3^h 15′		218	—42	
3^h 17′	73			
3^h 19′		214	—38	
3^h 24′		202	—34	
3^h 28′		200	—24	
3^h 32′		192	—18	

Wie aus vorstehenden Protokollen und Kurven ersichtlich, erfolgt 1—3 Minuten nach Injektion von 4 mg Strophantin in das Perikardium eine bedeutende Änderung im inneren Herzdruck: der systolische Maximaldruck im ersten Versuch schwankte vor Injektion von Strophantin zwischen 190 und 224 mm Hg; im Mittel von 6 Messungen betrug er 208 mm Hg, 2′ nach Injektion von Strophantin stieg er bis auf 232 mm Hg, d. h. um 24 mm = 11,5%, worauf er allmählich wieder bis auf 200 mm Hg sank. Der diastolische Minimaldruck schwankte vor Injektion von Strophantin zwischen — 36 und — 3 mm Hg und sank im weiteren Verlaufe des Versuchs allmählich noch tiefer; im Mittel von 6 Messungen betrug er — 20,6 mm Hg; 4′ nach Injektion von Strophantin stieg er bis auf — 49 mm Hg, d. h. um 28,4 mm Hg = 133%, worauf er allmählich zu sinken begann und 12′ nach Injektion von Strophantin gleich 0 war.

Im zweiten Versuche schwankte der systolische Maximaldruck vor Injektion von Strophantin zwischen 208 und 226 mm Hg, im Mittel von



6 Messungen betrug er 216 mm Hg. 2′ nach Injektion von Strophantin stieg er von 208 auf 218 mm Hg, d. h. sehr unbedeutend, worauf er nach und nach bis auf 192 mm Hg sank. Der diastolische Minimaldruck vor Injektion von Strophantin schwankte zwischen — 34 und — 10 mm Hg



a) Normal. b) Eine Minute nach 4 mg Strophantin in die Pericardiumhöhle. c) Nach 3½ Minuten.

Abb. 1. Einfluß des Strophantins. — Hund, Gewicht 25 kg. Gewicht des Herzens 205 gr. Morphium 10 mg pro Kilogramm. Curare. Künstliche Atmung. Brustkorb geöffnet. Sonde im linken Herzventrikel.

und sank allmählich im weiteren Verlaufe des Versuchs; im Mittel von 6 Messungen betrug er — 26 mm Hg; 2′ nach Injektion von Strophantin stieg der Minimaldruck bis auf — 42 mm Hg, d. h. um 16 mm oder 61,5%, worauf er nach und nach bis auf — 18 mm Hg sank.

Aus beiden angeführten Protokollen ergibt sich also, daß nach Injektion von Strophantin in das Perikardium eine bedeutende Änderung im inneren Herzdruck eintritt, und das hauptsächlich in bezug auf den diastolischen Minimaldruck. In beiden Fällen stieg der Minimaldruck bedeutend, während der systolische Maximaldruck im allgemeinen eine geringe Veränderung erfuhr. Wenn wir den Umstand in Betracht ziehen, daß der Minimaldruck im Verlaufe des Versuchs bis zur Injektion von Strophantin nach und nach ständig sank, so erscheint das Resultat der angegebenen Wirkung des Strophantins in noch hellerem Licht: im ersten Versuch stieg der Minimaldruck von — 3 mm bis auf — 49 mm Hg, im zweiten von — 10 mm bis auf — 42 mm Hg. Darauf beginnt der Minimaldruck allmählich zu fallen. Dieser Umstand stimmt durchaus zu meinen im Jahre 1908 gemeinsam mit Prof. *Heubner* vorgenommenen Versuchen. Bei diesen Versuchen injizierten wir Helleborein in das Blut und konnten jedesmal ein allmähliches Sinken des Minimaldruckes beobachten, ohne daß das Stadium des Steigens ihm vorangegangen wäre. — Solch ein Unterschied in der Wirkung von Stoffen aus der Digitalingruppe je nach der Art ihrer Injektion stimmt völlig überein mit den Resultaten der Versuche von *Jacobj* und *Wybauw*, auf die ich am Schlusse meiner Arbeit näher eingehe.

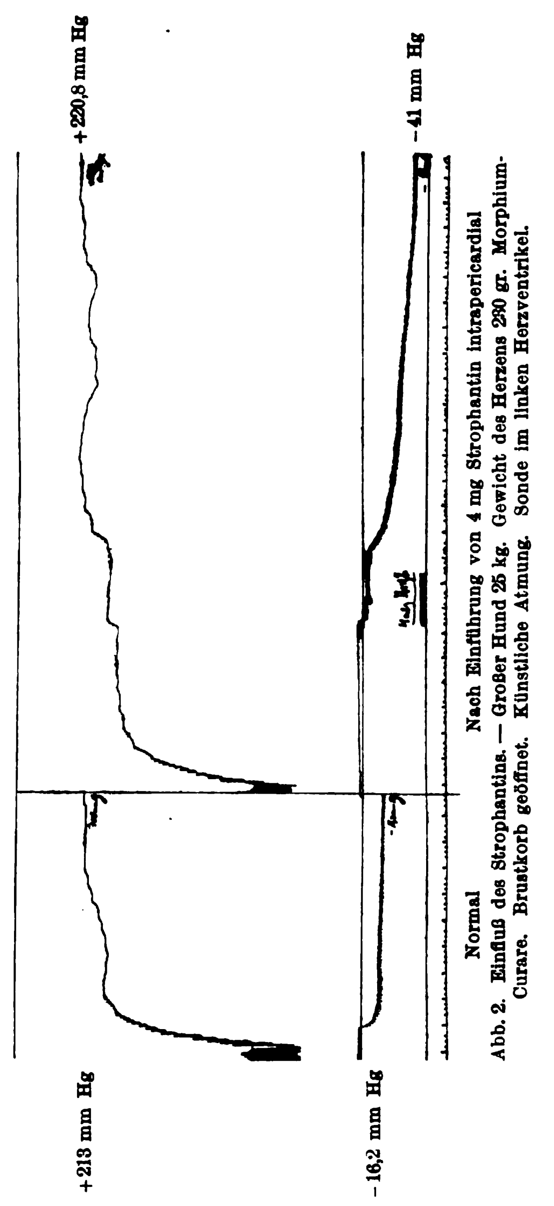


Abb. 2. Einfluß des Strophantins. — Großer Hund 25 kg. Gewicht des Herzens 280 gr. Morphium-Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Herzventrikel.

Im dritten und vierten Versuch führe ich Beispiele der Wirkung von Atemerschwerung am Tiere auf den inneren Herzdruck an. Die Atem-

erschwerung wurde bei diesen Versuchen dadurch herbeigeführt, daß wir die Menge der zur Einatmung kommenden Luft mehr oder weniger schroff verringerten und im selben Tempo die künstliche Atmung fortsetzten; auf diese Weise führten wir, je nachdem schneller oder langsamer, einen dyspnoischen Zustand herbei.

Versuch Nr. 3. Abb. 3. Hund von 22 kg. Gewicht des Herzens 170 g.

Zeit	Druck in mm Hg			Anmerkungen
	mittl.	max.	minim.	
1^h 40′		154	—30	Sonde im linken Ventrikel
1^h 43′	41			
1^h 50′		160	—30	
1^h 57′		176	—34	
2^h 1′		188	—24	Atemerschwerung
2^h 6′		282	—52	„
2^h 13′	60			„
2^h 14′		290	—56	„
2^h 27′	48			„
2^h 28′		246	—80	„

Versuch Nr. 4. Abb. 4. Hund von 25 kg.

Zeit	Druck in mm Hg			Anmerkungen
	mittl.	max.	minim.	
2^h 25′	48			Sonde im linken Ventrikel
2^h 26′		190	—16	
2^h 31′		180	—16	Atemerschwerg.
2^h 31′50″		294	—50	„
2^h 33′—″				Normale Atmung
2^h 34′—″		176	—16	„
2^h 40′—″		176	—17	„
2^h 42′—″				Atemerschwerg.
2^h 42′30″		232	—35	„
2^h 42′50″		240	—50	„

Wie aus den Protokollen und Kurven des dritten und vierten Versuchs ersichtlich, finden bei Atemerschwerung an Tieren noch schroffere Veränderungen im inneren Herzdruck statt, als bei Einführung von Strophantin in das Perikardium.

Der Maximaldruck schwankt im dritten Versuch vor der Atemerschwerung zwischen 154 und 188 mm Hg, im Mittel von vier Messungen beträgt er 169 mm Hg. Bei verhältnismäßig langsamer Atemerschwerung stieg der Maximaldruck nach 5 Minuten bis auf 282 mm Hg, weiterhin bis 290 mm Hg, und fiel gegen Ende des Versuchs auf 248 mm Hg. Das Maximum betrug somit 290 mm Hg, d. h. 121 mm Hg oder 71,6% über normal. — Der Minimaldruck vor der Atemerschwerung schwankte zwischen — 24 und — 34 mm Hg, im Mittel von vier Messungen betrug er — 30 mm Hg. Nach Herstellung der Atemerschwerung begann der Minimaldruck schnell zu steigen und erreichte — 80 mm Hg, d. h. er betrug 50 mm Hg oder 166% über normal.

Im vierten Versuch wurde die Atemerschwerung schroffer durchgeführt und ergab bei ihrer Wiederholung genau dasselbe Resultat. Vor der Atemerschwerung schwankte der Maximaldruck das erstemal zwischen 180 und 190 mm Hg, das zweitemal betrug er 176 mm Hg, so daß man als Mittel 180 mm Hg annehmen kann. Nach Herstellung der Atemerschwerung stieg der Maximaldruck das erstemal rasch bis auf 294 mm Hg, das zweitemal bis auf 240 mm Hg. Das Maximum betrug also 116 mm Hg oder 64% über normal. — Der Minimaldruck vor der Atemschwe-



rung war beidemale — 16—17 mm Hg und stieg beidemale rasch bis auf — 50 mm Hg, d. h.um 34 mm Hg oder 212%.

Wir sehen also, daß unter dem Einfluß von Atemerschwerung bedeutende Veränderungen im inneren Herzdruck eintreten, wobei neben

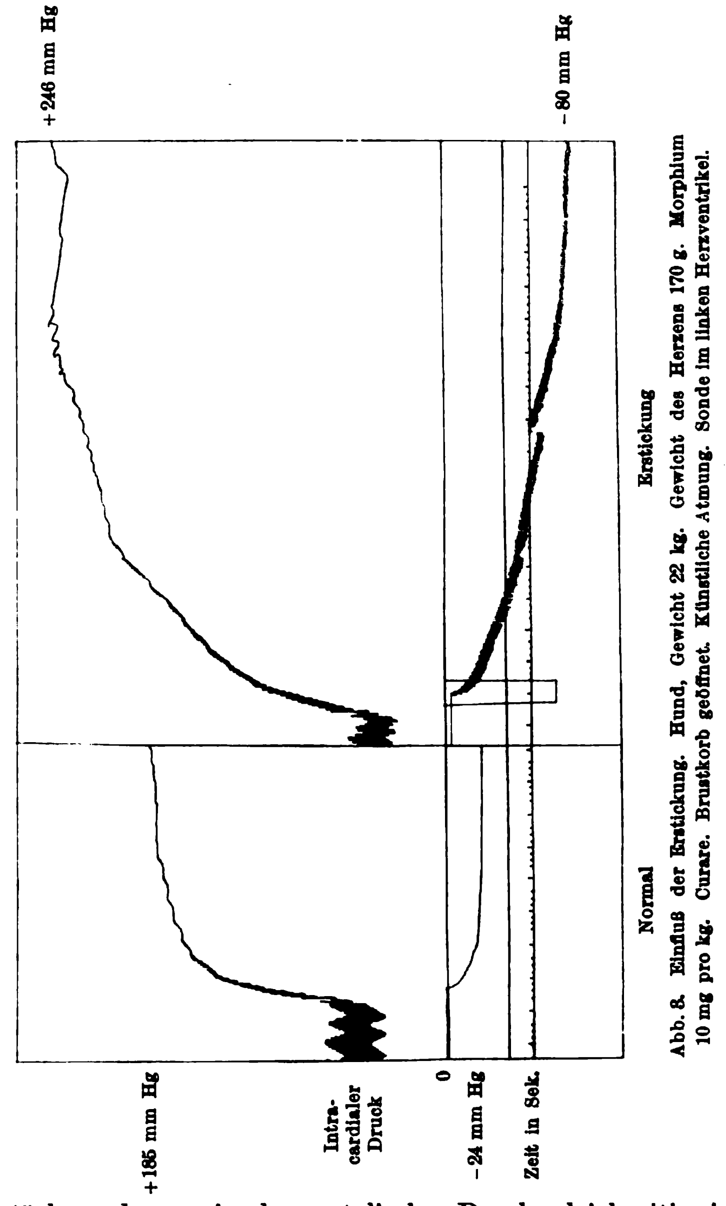


Abb. 8. Einfluß der Erstickung. Hund, Gewicht 22 kg. Gewicht des Herzens 170 g. Morphium 10 mg pro kg. Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Herzventrikel.

der Verstärkung des maximalen systolischen Drucks gleichzeitig eine noch schroffere Verstärkung des minimalen diastolischen Druckes einhergeht.

Bei der Sektion nach Versuchen mit Atemerschwerung fanden wir eine beträchtliche Hyperämie der Lungen vor und auch zahlreiche



*Tardieu*sche Flecken im Perikardium, im Endokardium der beiden Ventrikel und auf den Vorhöfen.

Im allgemeinen stieg in allen vier angeführten Versuchen der systolische Druck (Maximaldruck) nach Injektion von Strophantin in das

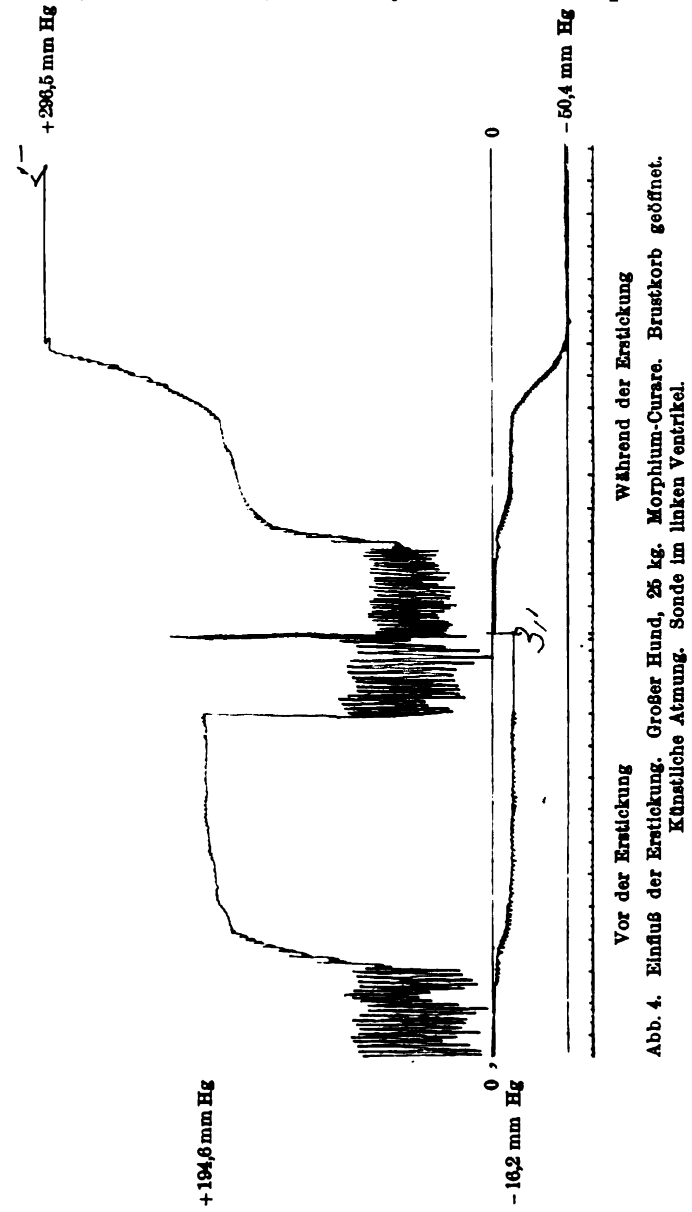


Abb. 4. Einfluß der Erstickung. Großer Hund, 25 kg. Morphium-Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Ventrikel.

Perikardium oder nach Atemerschwerung im Maximum bis 71,6% der anfänglichen Höhe. Nach Injektion von Strophantin war die Verstärkung verhältnismäßig gering. — Der diastolische Druck (Minimaldruck) erfuhr eine weit beträchtlichere Verstärkung, und zwar bis zu



212% der anfänglichen Höhe. Dabei ließ sich eine kontinuierliche Abhängigkeit dieser Verstärkung von der gleichzeitigen Verstärkung des systolischen Druckes nicht nachweisen: so z. B. stieg im zweiten Versuch der diastolische Druck um 61% bei fast gleichbleibendem systolischen Druck; im ersten Versuch stieg der diastolische Druck um 133%, während der systolische Druck nur um 11,5% stieg.

Die angeführten Versuche zeigen deutlich, daß der Minimaldruck im linken Ventrikel unter dem Einfluß von Atemerschwerung beim Tiere oder durch Injektion von Strophantin in das Perikardium bedeutend erhöht werden kann. Zugleich lehren die Versuche, daß das Herz unter gewöhnlichen Bedingungen nur einen Teil seiner Energie aufwendet. Sowohl während der Systole als auch während der Diastole bewegt sich die ganze Arbeit des Herzens in gewissen Grenzen, die beträchtlich erweitert werden können, besonders was die Diastole des Herzens betrifft, deren Kraft um 200 und mehr Prozent über das Anfangsmaß hinaus gesteigert werden kann.

III.

Nachdem ich derart die Wirkung von Strophantin und Atemerschwerung beim Tiere auf den inneren Herzdruck festgestellt hatte, schritt ich zu weiteren Versuchen behufs eingehenden Studiums des inneren Herzdrucks. Diese Versuche wurden von mir im Jahre 1912 im Physiologischen Laboratorium von Prof. *W. J. Tschagowetz* angestellt und ihre Resultate in den Hauptzügen dem IV. Kongreß für innere Medizin in Kiew im Jahre 1912 vorgelegt [1].

Normal.

Nach Erschwerung der Atmung.

Abb. 5.

Ich stellte die Versuche, wie früher, an großen Hunden mit geöffnetem Brustkorb an. Die Kurve des inneren Herzdrucks registrierte ich, indem ich die in den linken Herzventrikel eingeführte Sonde mit einem *Hürthle*schen Tonographen oder einem *Fick*schen Manometer verband. Die Versuche zerfallen in zwei Gruppen. Bei den Versuchen der ersten Gruppe registrierte ich den inneren Herzdruck vermittels eines *Hürthle*schen Tonographen und untersuchte den Einfluß von Strophantin und Atemerschwerung auf

[1]) Verhandl. des IV. Kongresses russischer Therapeuten. Kiew 1912.

den Verlauf der Kurve des inneren Herzdrucks. Bei den Versuchen der zweiten Gruppe registrierte ich gleichzeitig auch das Elektrokardiogramm des Herzens; der innere Herzdruck wurde von einem *Fick*schen Manometer registriert.

Die Versuche der ersten Gruppe ließen mich zur Überzeugung kommen, daß ein negativer Druck ausschließlich während der Diastole des Herzens besteht, wie das aus den von mir in Abb. 5 und 6 abge-

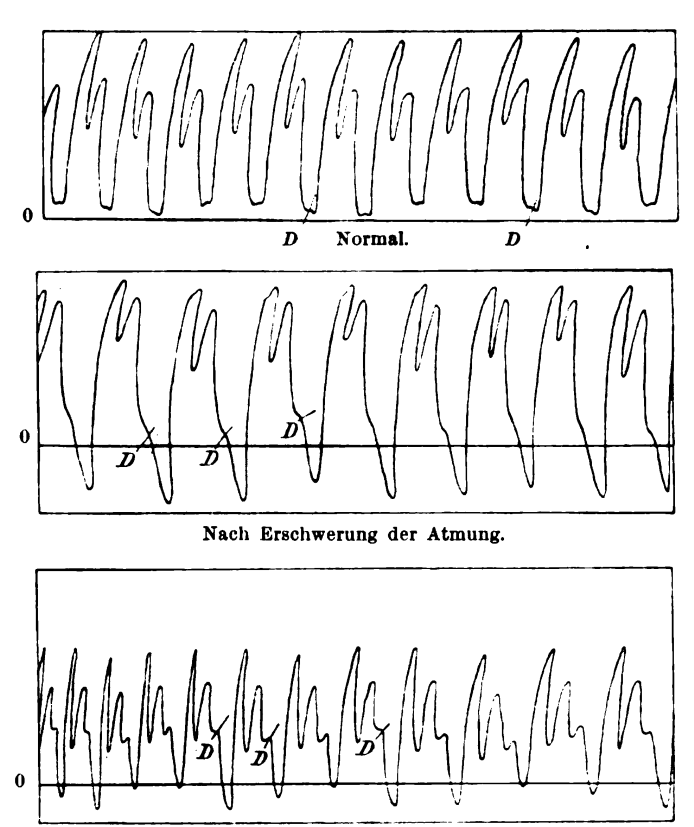


Abb. 6. Großer Hund. Morphium-Curare. Künstliche Atmung. Thorax eröffnet. Sonde im linken Herzventrikel. *Hürthle*-Tonograph.

druckten Kurven ersichtlich ist. Zugleich zeigten diese Versuche, daß der negative Druck sowohl bei dem *Hürthle*schen Tonographen, wie auch bei seiner Registrierung durch das Differentialmanometer unter gewöhnlichen Bedingungen nicht immer zu Tage tritt, daß er aber bei Erzeugung von Atemnot oder bei Injektion von Strophantin in das Perikardium sich deutlich manifestiert, wie das aus denselben Kurven ersichtlich ist. Wir erhielten also bei der Registrierung des inneren Herzdrucks durch den *Hürthle*schen Tonographen dieselben Resultate wie bei der Messung des inneren Herzdrucks durch das Differentialmanometer.





Sehen wir uns die Kurven des inneren Herzdrucks, die vom *Hürthle*schen Tonographen aufgezeichnet sind, genauer an, so können wir bei einigen Versuchen im abfallenden Teil der Kurve eine Zacke konstatieren oder, richtiger gesagt, eine bestimmte Änderung des Kurvenverlaufs in Gestalt eines mehr oder weniger steilen Abstiegs, durch den der diastolische Teil der Kurve des inneren Herzdrucks gewissermaßen in zwei Teile zerlegt wird: im ersten Teile hat die absteigende Kurve die Form einer Parabel, im zweiten Teil senkt sie sich mehr oder weniger steil nach dem negativen Druck hin. Der Anfangspunkt dieses Abstiegs, den wir mit dem Buchstaben D bezeichnen, hat augenscheinlich keine feststehende Stelle auf der Kurve und rückt bald näher an die Systole heran, bald näher an den Anfang der Diastole. Im oberen Ausschnitt der Kurve auf Abb. 5 bemerken wir in einzelnen Kontraktionen ein undeutlich zum Ausdruck gekommenes D. Bei Atemerschwerung am Tiere, wo die Saugkraft der Diastole sich beträchtlich steigerte, wie das aus dem unteren Ausschnitte derselben Abbildung ersichtlich ist, erscheint die Veränderung der Kurve ausgeglichen. Dagegen tritt bei Atemerschwerung am Tiere in den in Abb. 6 abgedruckten Ausschnitten der Kurve D deutlich hervor, und ganz besonders ist das der Fall im Anfangsstadium der Wirkung von Strophantin, wo der Abstieg sogar die Gestalt einer Zacke annimmt. Der negative Druck im linken Ventrikel beginnt fast unmittelbar hinter D, und dieser Umstand veranlaßte mich, die Meinung auszusprechen, daß die Diastole des Herzens offenbar in zwei Phasen verläuft: im ersten Teile findet ein Sinken des Druckes in Form einer parabolischen Kurve statt, das wahrscheinlich durch Erschlaffung des Herzmuskels nach vorausgegangener Kontraktion bedingt ist; im zweiten Teile findet ein weiteres Sinken des Druckes statt, das eine sehr bedeutende negative Höhe erreichen kann, und in diesem Teile nimmt das Herz gewissermaßen aktiven Anteil an seiner Auffüllung.

Die Zerlegung der Diastole des Herzens in zwei Teile wurde schon durchgeführt von *Stefani* im Jahre 1877 [1]), *Edgren* 1889 [2]), *Hürthle* 1891 [3]), *Engelmann* 1892 [4]). — *Henderson* im Jahre 1906 [5]), *Straub* 1911 [6]) und *Andrejew* im Jahre 1916 [7]) zerlegten die Diastole des Herzens auch in zwei Teile, aber diese Zerlegung ist im Prinzip verschieden von der

[1]) Memoria letta all'Academia Med.-Chir. di Ferrara il 5 Agosto 1891. (Arch. ital. de biol. **18**, I. 1892.)

[2]) Siehe *Ebstein*, Ergebnisse der Physiologie III, 2, S. 123. 1904.

[3]) Beiträge zur Hämodynamik. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 55.

[4]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 363. 1892.

[5]) Americ. journ. of physiol. **16**, 325—367. 1906.

[6]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143**, 69. 1912.

[7]) Siehe Note [2]) Seite 325.

von mir getroffenen. Interessant ist der Umstand, daß Straub[1]), [2]) beim Aufzeichnen des Onkogramms des Herzventrikels in dem diastolischen Teil der Kurve eine Zacke erhielt, die in gewisser Hinsicht mit dem von mir beschriebenen Abstieg identisch ist.

Sowohl *Stefani* als auch *Straub*[2]) zerlegen auf Grund dieser Zacke die Diastole des Herzens in zwei Teile: im ersten Teil soll eine schnelle Anfüllung des Herzens stattfinden, im zweiten Teil eine langsame Anfüllung desselben, und dabei soll das Herz sich passiv unter dem Druck des zufließenden Blutes ausdehnen. In seiner ersten Arbeit teilte *Straub*[1]) die Diastole auf Grund dieser selben Zacke in eine elastische und eine passive. Nach den Beobachtungen *Straubs* ist diese Zacke nicht immer deutlich ausgesprochen, bei gesteigertem Herzklopfen verschwindet sie gänzlich. Nach *Straubs* Ansicht ist diese Zacke bedingt durch Schwankungen der Ventrikelwandungen unter dem Druck des plötzlich mit großer Beschleunigung zuströmenden Blutes. Wenn man aber berücksichtigt, daß diese Zacke im Anfang der zweiten Periode auftritt, wo nach *Straubs* Ansicht eine langsame Anfüllung des Herzens mit Blut stattfindet, was in gewisser Hinsicht der Bildung einer solchen Zacke widerspricht, daß ferner eine analoge Zacke bei mir beim Registrieren des inneren Herzdruckes auftrat, so bin ich geneigt zu glauben, daß diese Zacke eine ganz andere Bedeutung hat.

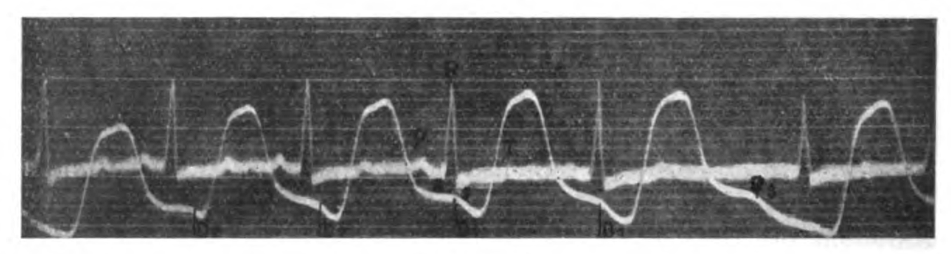
Um die Bedeutung dieser Zacke genauer aufzuklären, führte ich eine Reihe von Versuchen aus in Verbindung mit einer Aufzeichnung des Elektrokardiogramms; der innere Herzdruck wurde dabei von einem *Fick*schen Manometer registriert. Eine andere Reihe von Versuchen wurde von mir unternommen mit gleichzeitiger Registration des inneren Herzdrucks und des Onkogramms der Herzventrikel. Diese Versuche konnte ich aber damals wegen Ausbruchs des Krieges nicht zu Ende führen.

Wie aus den in Abb. 7, 8, 9 abgedruckten Kurvenausschnitten ersichtlich ist, tritt der erwähnte Abstieg der parabolischen Kurve nach dem negativen Druck hin in allen Versuchen deutlich zutage. Wie die parabolische Kurve der Erschlaffung des Herzmuskels, so hat auch ihr Abstieg in jedem Versuche eine ganz bestimmte Form, deren Charakter in allen Versuchen gleich bleibt.

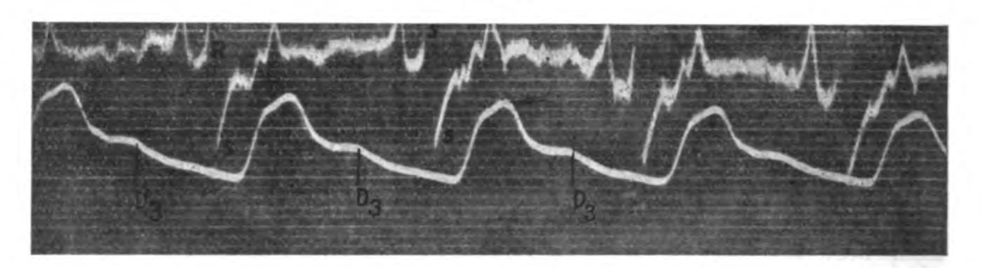
Wenn wir die obere Kurve in Abb. 7 betrachten, so finden wir, daß D im Vergleich mit dem Elektrokardiogramm bei einzelnen Kontraktionen bald gleichzeitig mit der Kontraktion der Vorhöfe (D_1), bald etwas später (D_2), bald bedeutend früher erscheint (D_3). — Bei Atemerschwerung beginnt, wie das aus der unteren Kurve derselben Abbildung ersichtlich ist, der Abstieg bedeutend früher als die Kon-

[1]) Siehe Note [6]) S. 338.
[2]) Journ. of physiol. 40, 378. 1910.



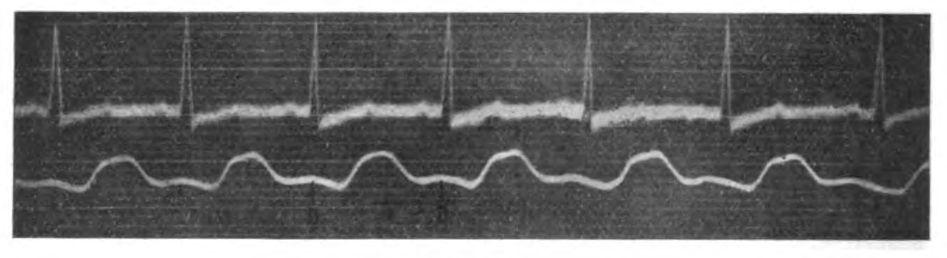


a) Normal.

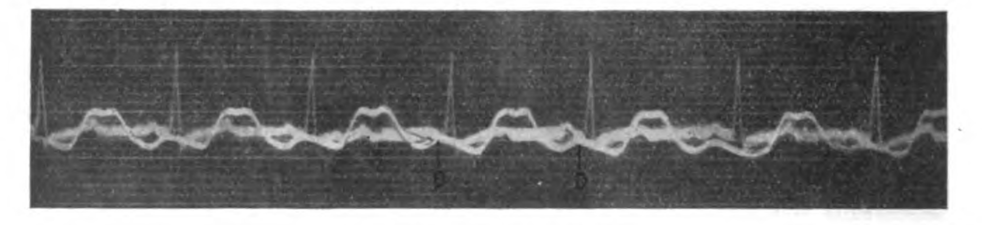


b) Erschwerung der Atmung.

Abb. 7. Einfluß der Erstickung. — 0,1 sec. = 2,85 mm. — Großer Hund. Morphium-Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Herzventrikel. Manometer Fick. Elektro-Kardiogramm: rechte Pfote, linker Schenkel.



a) Normal.



b) Bei Erschwerung der Atmung.

Abb. 8. Einfluß der Erstickung. — 0,1 sec. = 2,95 mm. — Großer Hund. Morphium Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Herzventrikel. Manometer Fick. Elektro-Kardiogramm: rechte Pfote, linker Schenkel.

traktion der Vorhöfe. Bei diesem Versuche verminderte sich bei Atemerschwerung die Zahl der Herzschläge, und es ergab sich eine beträchtliche Verlängerung der Diastole, die dabei ausschließlich auf den zweiten

Teil der Diastole entfiel. Zugleich findet in diesem Teile der Diastole ein weiteres Sinken des inneren Herzdrucks statt. In Abb. 8 geht der Abstieg der parabolischen Kurve auch den Kontraktionen der Vorhöfe voraus. Die Anzahl der Herzschläge erfuhr bei Atemerschwerung fast gar keine Veränderung. Der Abstieg wurde steiler und näherte sich etwas dem Anfang der Diastole.

In Abb. 9 sind Ausschnitte von Kurven im Anfang und in den darauffolgenden Momenten der Wirkung von Strophantin bei seiner Injektion in das Perikardium abgedruckt. In dem oberen Ausschnitt kommt *D* deutlich zum Ausdruck und geht den Kontraktionen der Verhöfe etwas voraus. Bei zunehmender Wirkung des Strophantins steigt die Zahl der Herzschläge, der Abstieg *D* ebnet sich und verschwindet sogar gänzlich, so daß die Kontraktionen fast unmittelbar auf den parabolischen Teil der Kurve folgen. Im Endstadium der Wirkung des Strophantins folgen die Kontraktionen des Herzens so schnell aufeinander, daß die Diastole überhaupt schlecht zum Ausdruck kommt, der zweite Teil der Diastole ganz ausfällt und die Kontraktionen früher eintreten, als das Herz nach den vorausgegangenen Kontraktionen in den Zustand völliger Erschlaffung hat übergehen können. Man sieht, in den späteren Stadien der Wirkung von Strophantin waren die Resultate entgegengesetzt denjenigen, die sich im Anfang seiner Wirkung und die sich bei Atemerschwerung am Tiere ergaben. Wie schon erwähnt, erhielten wir dieselben entgegengesetzten Resultate auch bei der Messung des inneren Herzdrucks.

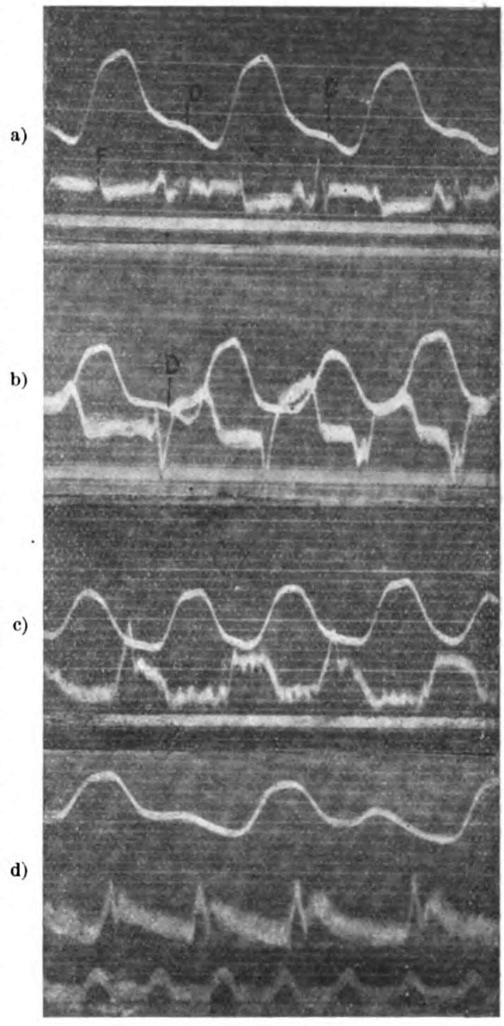


Abb. 9. Morphium-Curare. Brustkorb geöffnet. Künstliche Atmung. Sonde im linken Herzventrikel. Manometer Fick. E. K. T. Rechte Pfote, linker Schenkel. Versuch vom 18. 11. 1912.

Auf Grund der dargelegten Untersuchungen könnte man meinen, daß die erwähnten Veränderungen in der diastolischen Arbeit des Herzens in Verbindung stehen mit seiner Tätigkeit im zweiten Teil der Diastole, die nach Erschlaffung des Herzmuskels nach vorausgegangener Kontraktion eintritt. In diesem Teile der Diastole paßt sich das Herz offenbar jedesmal den Anforderungen des Augenblicks an, und deshalb ist dieser Teil der Diastole bald mehr, bald weniger ausgesprochen. Bei Einwirkung von spezifischen Erregern, wie z. B. bei Injektion von Strophantin in das Perikardium, oder unter der Einwirkung von Atemerschwerung, wo an das Herz ein Maximum von Anforderung hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit gestellt wird, erhöht sich dieser Teil der Diastole um ein Beträchtliches; deshalb verstärkt sich die Saugtätigkeit des Herzens während der Diastole und kann um 200 und mehr Prozent sein anfängliches Maß übersteigen. Andrerseits kann dieser Teil der Diastole unter der Einwirkung von Vergiftung durch Strophantin gänzlich ausbleiben, was von Erschlaffung und völligem Aufhören der Saugtätigkeit begleitet ist.

Die angegebene Veränderung in dem absteigenden Teil der Kurve des inneren Herzdrucks in Gestalt eines mehr oder weniger steilen Abfalls der parabolischen Kurve nach dem negativen Druck hin kann offenbar nur durch Hinzutritt einer neuen Kraft bedingt sein, und das Resultat ihrer Wirkung ist eben der ganze zweite Teil der Diastole. In diesem Sinne fassen wir diesen zweiten Teil der Diastole als aktive Diastole auf.

Wenn man die aktive Diastole von diesem Standpunkt aus betrachtet, bieten einige klinische Beobachtungen ein gewisses Interesse. — So fanden *Weiss* und *Joachim*[1]), als sie gleichzeitig die Herztöne und das Elektrokardiogramm registrierten, daß bei Obliteratio pericardii und in einigen Fällen von Verengerung der linken Venenöffnung ein dritter Ton im Herzen auftrat, der auf der Kurve 0,09—0,12 Sekunden nach dem zweiten Herzton verzeichnet wird und auf dem Elektrokardiogramm einige Hundertstel Sekunden vor dem Erscheinen der Vorhofszacke. Zweifellos stößt die diastolische Füllung des Herzens bei Obliteratio pericardii und bei Verengerung der linken Venenöffnung auf einige Hindernisse, und es ist höchst wahrscheinlich, daß dabei Bedingungen für eine kompensatorische Verstärkung der Diastole ebenso geschaffen werden, wie bei der Atemerschwerung am Tiere. Unter diesen Bedingungen könnte man den dritten Ton als Ausdruck der Verstärkung der diastolischen Funktion des Herzens auffassen, gewissermaßen als Schalläußerung, durch die der Anfang der aktiven Diastole markiert wird. — Der diastolische Herzstoß und der diastolische Nebenton bei Insuffizienz der Aortenklappen, die von

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 255. 1913.



N. D. Stražesko [1]) beschrieben ist, können meiner Meinung nach auch als Ausdruck von pathologischer Verstärkung der aktiven Diastole des Herzens aufgefaßt werden.

IV.

Der erste, der die aktive Diastole des Herzens behauptet hat, war *Erasistratus*. *Galen* unterschied im Herzen Längsfasern, die zur Ausdehnung dienen, und Querfasern, die zur Zusammenziehung dienen. Seit jener Zeit ist die Frage über die aktive Diastole häufig aufgeworfen worden, aber um sie in positivem Sinne zu entscheiden, haben die diesbezüglichen Untersuchungen bisher kein genügend einwandfreies Material vorgebracht. Man hoffte, daß die elektrokardiographische Methode für die Entscheidung dieser Frage die allergenauesten Daten bieten werde, aber für die Untersuchung der komplizierten Tätigkeit des Herzens ist diese Methode bis jetzt noch zu wenig ausgearbeitet.

Vielleicht ist es der Welle *U*, die im Jahre 1906 zum ersten Male von *Einthoven* [2]) beschrieben wurde, beschieden, die Entscheidung dieser Frage zugunsten der von mir vertretenen aktiven Diastole herbeizuführen. Wie aus den Untersuchungen von *Einthoven* [2]), *Lewis* und *Gilder* [3]) und *Hering* [4]) bekannt ist, tritt die Welle *U* während der Diastole des Herzens bald nach dem zweiten Tone auf und gehört zu den am wenigsten beständigen Wellen des Elektrokardiogramms. Die Erklärungen, die *Einthoven* und *Hering* der Welle *U* geben, gehen weit auseinander. Ich will hier nur auf den Umstand aufmerksam machen, daß auf den von mir vorgelegten Kurven in einigen Kontraktionen, wo die Welle *U* schärfer hervortritt, der Abstand zwischen *Q* und *U* auf dem Elektrokardiogramm fast völlig mit dem Abstand zwischen dem Anfang der Systole und dem Anfang der aktiven Diastole (*D*) zusammenfällt. Weiterhin fällt, besonders an der Kurve auf Abb. 7, die bei Atemerschwerung am Tiere aufgezeichnet ist, d. h. unter Bedingungen, wo die aktive Diastole am deutlichsten hervortritt, der Umstand auf, daß die Kurve des Elektrokardiogramms zwischen *P* und der Gruppe *QRS* bedeutend niedriger verläuft, als die während des aktiven Teiles der Diastole auftretende Kurve. Auf einen so niedrigen Stand der Kurve zwischen *P* und *QRS* hat *Einthoven* [2]) aufmerksam gemacht und die Vermutung ausgesprochen, daß die Differenz der Potentiale sich vielleicht während der Diastole des Herzens entwickelt. Übrigens sind alle diese Fragen bisher noch wenig untersucht; aber mir scheint, daß

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 1.

[2]) a) Arch. internat. de Physiol. **9**, 2. 1906; b) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **149**, 79. 1912.

[3]) Zitiert nach *Hering*, S. 45.

[4]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **151**, 111. 1913.



weitere Versuche in dieser Richtung, besonders unter Bedingungen, die eine Verstärkung der Diastole des Herzens hervorrufen, dazu führen könnten, dieses interessante Gebiet weiter aufzuhellen.

Im Jahre 1907 wies Prof. *O. Schmiedeberg* in seinen Vorlesungen seine Zuhörer auf die Versuche *Jacobjs* hin, die in seinem Laboratorium weiter fortgeführt wurden. *Jacobj* [1]) fand, daß beim Eintauchen eines Froschherzens in eine Lösung von Helleborein zuerst eine bedeutende Verstärkung der diastolischen Amplitude erzeugt werde, daß aber darauf das Herz in ausgesprochener Diastole stillestehe, wie das der Fall ist bei Reizung des Nervus vagus oder bei Vergiftung mit Muskarin. Allmählich, ungefähr nach Ablauf einer Stunde, tritt dann der für Stoffe der Digitalingruppe typische systolische Stillstand des Herzens ein. Bei Zuführung von Helleborein vom Endokardium her trat dieser systolische Stillstand unverzüglich ein. Die Beobachtungen *Jacobjs* wurden in vollem Maße bestätigt hurch die Versuche *Wybauws* [2]), der die Ansicht aussprach, daß das Gift bei Zuführung desselben vom Endokardium aus mit dem Nährstrom rasch den Herzmuskel durchdringt und einen systolischen Stillstand hervorruft, daß es aber bei Zuführung vom Perikardium her nur langsam durch Osmose und Diffusion eindringt und hauptsächlich auf die Enden des Nervus vagus wirkt, was einen diastolischen Stillstand zur Folge hat. — Jedoch haben die Versuche *Benedicentis* [3]) gezeigt, daß Atropin auf diesen diastolischen Stillstand absolut keinen Einfluß hat, und daß folglich der diastolische Stillstand, wie auch der systolische, von der Wirkung des Giftes auf den Herzmuskel abhängt. — Die Versuche *Baldonis* [4]) haben gezeigt, daß sich dieselben Resultate bei Versuchen an Kaninchen- und Hundeherzen ergeben. — Weitere Versuche in dieser Richtung wurden von *Huldschinsky* [5]) und *Werschinin* [6]) vorgenommen und im Jahre 1910 faßte *O. Schmiedeberg* [7]) das Endergebnis in folgenden Ausführungen zusammen:

Es gibt im Herzen zwei Arten von Muskelfasern, die sich hinsichtlich ihrer Kontraktilität gar nicht unterscheiden. Beide Arten kontrahieren sich, wenn sie gereizt werden, und erschlaffen, wenn der Reiz aufhört. Ihr elastischer Zustand beeinflußt aber die Herztätigkeit in entgegengesetztem Sinne. Die einen, die man nach ihrem Einfluß auf die Systole systolische nennen kann, erlangen, wenn spezifische Mittel, insbesondere Stoffe der Digitalingruppe auf sie einwirken, im höchsten Stadium dieser

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **44**, 368. 1900.
2) Arch. f. exp. Phatol. u. Pharmakol. **44**, 434. 1902.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 360. 1902.
4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 205. 1905.
5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 413. 1908.
6) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 328. 1909.
7) Siehe Note 1) S. 326.



Einwirkung die Eigenschaft, bei Pulsationen sich möglichst straff zu kontrahieren und in diesem Zustande zu verharren; infolgedessen gehen sie nicht in den Zustand der diastolischen Erschlaffung über und verhindern zugleich die zweite Art der Fasern, die man diastolische nennen kann, in den Zustand der Erschlaffung überzugehen; auf diese Weise erfolgt ein systolischer Stillstand des Herzens bei völlig intakter Kontraktilität des Herzmuskels. Bei Einwirkung derselben spezifischen Stoffe oder infolge von Reizung der hemmenden Nervenapparate geraten die diastolischen Fasern in den Zustand erhöhter diastolischer Erschlaffung, die einen so hohen Grad erreichen kann, daß die normalen pulsatorischen Erreger nicht imstande sind, dieselbe zu überwinden; unter solchen Umständen sind auch die systolischen Fasern verhindert, sich zu kontrahieren, und das Herz steht in der Diastole still.

Nach der Ansicht von *O. Schmiedeberg* wird der elastische Zustand der diastolischen Fasern von den Hemmungsnerven beeinflußt, der elastische Zustand der systolischen Fasern von den Beschleunigungsnerven, den Acceleratoren. Auf Grund der angeführten Erwägungen kommt *Schmiedeberg* zu dem Schluß, daß sowohl unter dem Einfluß der Reizung des Nervus vagus, als auch unter dem Einfluß von Muskarin und von Stoffen der Digitalingruppe eine Verstärkung der diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels erfolgt, wobei diese „aktive" Erschlaffung von keiner mechanischen Arbeitsleistung begleitet ist. Diese Schlüsse *Schmiedebergs* stehen in gewissem Grade völlig im Einklang mit den Resultaten der Untersuchungen *Stefanis*. *Schmiedeberg* verwirft die Annahme einer mechanischen Arbeitsleistung in der Diastole hauptsächlich darum, weil die bei der Deutung des Phänomens von *Goltz* und *Gaule* ausgesprochenen Meinungen so widersprechend waren; er selbst schließt sich der Erklärung von *Moens* an, die wir aber, wie wir schon gesehen haben, nicht akzeptieren können.

Die angeführten pharmakologischen Versuche sind äußerst interessant, da sie zum ersten Male den funktionellen Unterschied zwischen den Muskelfasern des Herzens, die offenbar schichtenweise im Herzmuskel verteilt sind, hervorheben. In völligem Einklang mit diesen Tatsachen stehen auch meine Untersuchungen, aber ich glaube nicht, daß dieser funktionelle Unterschied nur von den elastischen Eigenschaften des Herzmuskels abhängt. Die von mir vorgebrachten Tatsachen sprechen dafür, daß das Herz während der Diastole eine bedeutende mechanische Arbeit leisten kann, was der Vorstellung von einer „aktiven Erschlaffung" des Herzmuskels widerspricht. Außerdem widerspricht einer solchen aktiven Erschlaffung auch der von mir beobachtete Abstieg der parabolischen Kurve der diastolischen Erschlaffung nach dem negativen Drucke hin.

Indem wir im Herzen funktionell zwei Arten von Muskelfasern unterscheiden, nähern wir uns gewissermaßen der alten Theorie *Galens* und können hoffen, daß weitere Untersuchungen, besonders Untersuchungen über die Mechanik jeder einzelnen Schicht des Herzmuskels für sich, in nächster Zeit zu einer Entscheidung dieses Jahrhunderte alten Streites über die Diastole des Herzens führen werden.

Indem ich die Resultate meiner Untersuchungen zusammenfasse, komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Die Diastole des Herzens besteht aus zwei Teilen: im ersten Teil findet eine Erschlaffung des Herzmuskels nach vorausgegangener Kontraktion statt, im zweiten Teil nimmt das Herz aktiven Anteil an seiner Auffüllung.

2. Unter gewöhnlichen Bedingungen wendet das Herz nur einen Teil der ihm eigenen Energie auf, indem es sich den Anforderungen des Augenblicks sowohl bei seiner Kontraktion als auch besonders bei seiner Auffüllung während der Diastole anpaßt.

3. Die Anpassung der Diastole erfolgt im aktiven Teile der Diastole, deren Saugkraft um 200 und mehr Prozent seines anfänglichen Maßes erhöht werden kann.

4. Bei Atemerschwerung am Tiere findet eine bedeutende Verstärkung des aktiven Teiles der Diastole statt. Eine gleiche Verstärkung erfolgt auch im Anfangsstadium der Einwirkung von Stoffen der Digitalingruppe bei Injektion derselben in das Perikardium. In den späteren Stadien der Einwirkung fällt der aktive Teil der Diastole aus, die Kontraktionen folgen unmittelbar auf die Erschlaffung des Herzmuskels nach vorhergehender Kontraktion, wobei die Periode der Erschlaffung ebenfalls verkürzt wird. Die Saugtätigkeit der Diastole wird infolgedessen vermindert und hört sogar völlig auf.



Untersuchungen zur Frage der inneren Desinfektion. (Reagensglasversuche an Acridinfarbstoffen.)

Von

Dr. **P. Wels.**

(Aus der Medizinischen Klinik in Kiel. [Direktor: Prof. Dr. *Schittenhelm.*])

(Eingegangen am 20. März 1922.)

Die Brauchbarkeit eines Mittels als Desinfiziens im lebenden Tierkörper hängt ab von dem Verhältnis seiner Organotropie zu seiner Bakteriotropie. Dieses von *Ehrlich* aufgestellte Gesetz bildete zunächst den Grundstein aller chemotherapeutischen Forschung. Die Arbeiten der *Ehrlich*schen Schule, welche die verschiedenen Mittel an diesem Prüfstein erprobten, zeigen eine vorwiegend *chemische* Orientierung, welche in der Lehre von den Chemoceptoren und der Aufstellung der Seitenkettentheorie ihren Ausdruck findet. Hier ist die chemische Struktur einerseits des *Zellprotoplasmas* und andererseits des eingeführten Heilmittels das Maßgebende. Je nach der chemischen Konstitution der Eiweißmoleküle, welche das Protoplasma der tierischen Körperzellen und der Parasiten bilden, wird die stärkere Fähigkeit der ersteren oder der letzteren bedingt, mit dem Heilmittel chemische Bindungen einzugehen, welche das Zelleben schädigen. Diejenige Menge des Mittels, welche eine Abtötung der Parasiten bewirkt, wird als Dosis curativa bezeichnet, diejenige Menge, welche durch die Bindung des Mittels an das Zellprotoplasma zu einer Schädigung des Organismus führt, als Dosis toxica. Je kleiner der Quotient Dosis curativa: Dosis toxica ausfällt, desto geeigneter ist das Mittel zur Chemotherapie der betr. Infektion. Die dominierende Rolle, welche bei diesen Deduktionen der Struktur des Eiweißmoleküls zugewiesen wurde, führte dazu, daß die Eigenschaften der *Zelle als solcher* in den Hintergrund gedrängt und als wichtig nur das Zell*eiweiß* betrachtet wurde. Versuchte man nun, die komplexen Verhältnisse des Tierexperiments mit Hilfe von Reagensglasversuchen in Einzelkomponenten aufzulösen, so ergab sich, da es ja nur auf das Eiweiß ankam, die Möglichkeit, die Zelle durch die Körperflüssigkeiten zu ersetzen. Um sich einen orientierenden Überblick über die Tauglichkeit eines Mittels als inneres Antisepticum zu verschaffen, hatte man daher zu prüfen,



ob der bactericide Wert der wässerigen Lösung bei Zusatz eiweißhaltiger Medien (Serum, Ascites) erhalten blieb. Diese Methode führte bekanntlich bei der Erprobung des kolloidalen Silbers zu der Ablehnung einer direkten Einwirkung auf die Bakterien des infizierten Organismus, da die bactericide Kraft der Lösungen sofort auf ein Minimum herabsank, wenn Körperflüssigkeiten hinzugegeben wurden. Zu einem ähnlichen Resultat führten die Untersuchungen der *Gräfin von Linden* [1]) über Kupfersalze. Die Forderung einer bactericiden Wirkung in eiweißhaltigen Medien wurde in vollem Maße erst durch das in *Ehrlichs* Laboratorium von *Benda* [2]) hergestellte *Trypaflavin* erfüllt, einem Derivat des aus dem Steinkohlenteer gewonnenen und seit langem bekannten *Acridiniums*. *Ehrlichs* Schüler *Browning* [3]) fand die bactericide Wirkung des Mittels in reinem Serum gegenüber wässerigen Lösungen nicht nur nicht herabgesetzt, sondern sogar erhöht. *Brownings* Versuche wurden in Deutschland mehrfach nachgeprüft und bestätigt [*Neufeld* und *Schiemann* [4])].

Der Wert solcher am toten Material angestellten Versuche wurde nun von der *Ehrlich*schen Schule von vornherein nicht sehr hoch angeschlagen. Die chemischen Reaktionsverhältnisse im lebenden Organismus sind offenbar so verwickelte und so eng an das Leben selbst geknüpft, daß es vorderhand wenig aussichtsvoll erscheint, die komplexen Vorgänge, welche das Endergebnis eines chemotherapeutischen Tierversuchs bedingen, in ihre Einzelkomponenten aufzulösen. So bleibt der Tierversuch vorläufig das maßgebende Kriterium für die Wertbestimmung eines gegen die Infektion angewandten Agens. Dieser *Ehrlich*sche Standpunkt wird auch in den neueren Arbeiten *Morgenroths* [5]) mit aller Schärfe verfochten. Die Richtigkeit dieser allgemeinen Forderung scheint sich auch am angeführten Einzelbeispiel des Trypaflavins mehr und mehr zu erweisen. Zwar ergaben sich bei der ausgedehnten klinischen Durchprüfung, welche mit dem Präparat auf Grund der *Browning*schen Versuche angestellt wurde, anfangs einige ermunternde Resultate (*Bohland* u. a.), doch werden die Stimmen, welche das Mittel als inneres, von der Blutbahn aus wirkendes Antisepticum empfehlen, immer spärlicher. Die an unserer Klinik bei der Grippe und bei verschiedenen septischen Allgemeinerkrankungen angestellten Heilversuche ergaben kein einziges eindeutiges Resultat, welches die Brauchbarkeit des Mittels bewiesen hätte.

Wenn im folgenden trotzdem der Versuch gemacht wird, die Ergebnisse von Reagensglasversuchen zu der Wertigkeit des Trypaflavins und einiger ihm nahestehenden Farbstoffe als innere Desinfizientien in Beziehung zu setzen, so möchte ich dies damit verteidigen, daß die gezogenen Schlüsse nicht die verwickelten *chemischen* Reaktionen zwischen Farbstoff und tierischem Protoplasma zum Gegenstand

haben, sondern leichter erkennbare Verhältnisse mehr *physikalischer* Natur, für welche — wie ich glaube — die Bedingungen im lebenden Tierkörper nicht wesentlich andere sind als im Reagensglas.

Der Übergang von der einseitigen Betonung *struktur*chemischer Gesichtspunkte wie sie in der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie enthalten sind, zu der Kombination mit *physikalisch*-chemischen Vorstellungen über die Einwirkung von Stoffen auf lebende Körperzellen vollzog sich zu einem erheblichen Teil unter dem Einfluß der Forschung über das Wesen der *Vitalfärbung*. Diese Forschung ergab, daß die Aufnahme von Farbstoffen in die Gewebe und ihre Zellen weitgehend unabhängig ist von der chemischen Struktur des Farbstoffmoleküls; sie ist vielmehr an bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften der Farbstofflösungen gebunden. Unter diesen Eigenschaften stehen die *Lipoidlöslichkeit* und die *Adsorbierbarkeit* zur Zeit im Vordergrund des Interesses. Auf diese Untersuchungen im einzelnen einzugehen würde vom eigentlichen Thema dieser Arbeit jedoch zu weit abführen und es muß daher auf die zusammenfassenden Darstellungen, z. B. von *Nirenstein*[6]) und von *Möllendorf*[7]) sowie auf die Arbeiten *Goldmanns*[8]) und *Schulemanns*[9]) verwiesen werden. Für die Deutung der speziellen Verhältnisse bei den Acridinfarbstoffen scheinen mir insbesondere die Ausführungen *Schulemanns* von Wichtigkeit zu sein.

Schulemann hält bei seinen Versuchen über die Allgemeinfärbung lebender Tiere zwei Erscheinungen auseinander: 1. Die Fähigkeit der Farbstofflösungen, den Tierkörper allgemein diffus zu durchtränken; 2. die Speicherung der Farbstoffe in den Zellen. — Während nun der letztere Vorgang, der das eigentliche Problem der Vitalfärbung in sich birgt, diffiziler experimenteller Studien zu seiner Auflösung bedarf, ist der erstere bedeutend einfacherer Natur und besonders auch der klinischen Beobachtung am lebenden Menschen leicht zugänglich. *Schulemann* macht die allgemeine Durchtränkung der Gewebe — und das ist wohl sehr einleuchtend — vom *Diffusionsvermögen* der Farbstoffe abhängig. Vergleiche zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit im Gelatinegel und der Fähigkeit zur raschen Gewebsdurchtränkung im Tierversuch ergeben bei seinen Studien ein weitgehendes Parallellaufen der beiden Erscheinungen. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt wiederum ab von der physikalisch chemischen Natur der Lösung. In erster Linie ist hier die Teilchengröße maßgebend. Auf der einen Seite stehen die rein kolloidalen Lösungen mit der geringsten Diffusionsgeschwindigkeit auf der anderen Seite die elektrolytischen Lösungen mit der größten Diffusionsgeschwindigkeit. Dazwischen gibt es eine große Reihe von Übergängen. Das Trypaflavin hat, wie ich einer Arbeit von *Michaelis* und *Rona*[10]) entnehme, Elektrolytcharakter, zeigt also in Lösungen vorwiegend Ionendispersität. Unter-



suchungen von *Abelmann* und *Liesegang*[11]) ergeben eine gute Diffusionsfähigkeit des Trypaflavins im eiweißhaltigen Gelatine gel. Dem entspricht die außerordentlich hohe Fähigkeit dieses Farbstoffes zur allgemeinen Gewebsdurchtränkung, welche bei der therapeutischen Anwendung mittels intravenöser Injektion sehr bald in der ziemlich intensiven Gelbfärbung der ganzen Haut zum Ausdruck kommt.

Wie sich die zweite Komponente der vitalen Diffusfärbung, die *Speicherung* in den Organen und ihren Zellen, beim Trypaflavin im einzelnen abspielt, ist bis jetzt nicht untersucht worden. Daß eine solche Speicherung stattfindet, geht aus unseren klinischen Beobachtungen deutlich hervor. Sie trat besonders dann zutage, wenn mehrfache Injektionen hoher Dosen (0,5 g) gemacht worden waren. Die Haut zeigte dann noch 3 Tage nach der letzten Einspritzung eine intensive Gelbfärbung, welche im Laufe der nächsten Woche mit fortschreitender Ausscheidung der einverleibten Farbstoffmenge allmählich verschwand. Bei der Sektion von mit Trypaflavin behandelten Kranken war vor allem die Gelbfärbung der Haut, des Unterhautbindegewebes, der Leber und der Niere auffällig. Auch die Muskulatur zeigte einen gelblichen Farbton, während die Lunge niemals einen sicher wahrnehmbaren Grad der Gelbfärbung aufwies. Es scheint also bei der Trypaflavinfärbung eine gewisse *Elektivität* der Organe vorzuliegen. Diese wird für die Niere und die Leber dadurch verständlich, daß diese Organe die *Ausscheidung* des Farbstoffes besorgen. Die rasche Durchtränkung des subcutanen Bindegewebes erklärt sich durch die besondere Lockerheit dieses Gewebes und seine vielfache Durchsetzung mit weiten Lymphspalten.

Welchen Einfluß übt nun ein solches vorübergehendes Festhalten des Farbstoffes in einer weitverbreiteten Gewebsart von großer Gesamtmasse auf seinen Wert als inneres Antisepticum aus?

Durch die rasche Diffusion ins Gewebe und die daselbst stattfindende Speicherung des Desinfiziens wird seine durch die Einspritzung gesetzte Konzentration im Blut sehr bald erheblich vermindert. Die Wirksamkeit auf die Bakterien wird daher erheblich herabgesetzt, indem bei der Aufnahme des Farbstoffes das Gewebe als ein gewichtiger Konkurrent gegenüber den Blutbakterien auftritt, welcher infolge seiner sehr viel größeren Masse auch den größeren Anteil der Farbstoffgesamtmenge davonträgt. Betrachtet man also als den Zweck der intravenösen Farbstoffinjektion eine Sterilisation des Blutes, so steht dem eine *Pufferwirkung* des Gewebes entgegen, welches den Farbstoff vorübergehend in sich aufnimmt und damit von den Bakterien ablenkt.

Wenn es also auch gelingt, dem Körper ohne wesentliche toxische Wirkungen intravenös eine Farbstoffmenge zu applizieren, welche auf die Gesamtblutmenge verteilt eine bactericide Konzentration im Blut



ergeben müßte, so wird diese doch eben wegen der geschilderten Gewebswirkung tatsächlich nicht zustandekommen können. Das Gewebe fängt sofort die Hauptmenge des Farbstoffes auf und gibt ihn erst nach und nach wieder ins Blut ab, von wo er rasch wieder durch Niere und Leber ausgeschieden wird, so daß er immer nur in verträglichen Konzentrationen an das im Blut kreisende Bakterium gelangt.

Diese im Tierkörper aller Wahrscheinlichkeit nach vorliegenden Verhältnisse im Reagensglasversuch nachzuahmen, ist nur unvollkommen möglich. Von den drei in Wechselwirkung stehenden Vorgängen: der Entziehung des Farbstoffes aus dem Blut durch die Speicherung in den Organen, der allmählichen Wiederabgabe ins Blut und der Ausscheidung durch Nieren und Leber läßt sich nur der erste in vitro mit einer gewissen Ähnlichkeit wiedergeben. Zwar ist auch hier einzuwenden, daß die Aufnahme des Farbstoffes in tote Gewebsstückchen nicht ohne weiteres zu vergleichen ist mit der Aufnahme in lebendes Gewebe, selbst wenn, wie in den folgenden Versuchen, die Gewebsstückchen unmittelbar nach der Tötung des Tieres verwandt wurden. Schon die im toten Gewebe fehlende Strömung in den Blutgefäßen und Lymphspalten bedingt einen Unterschied, der sich auf die wechselseitigen Austauschmöglichkeiten zwischen Gewebe und umgebender Flüssigkeit bezieht. Außerdem kann auch der Vorgang der Farbstoffaufnahme selbst im toten Organ ein ganz anderer sein, wie im lebenden. *Wenn aber totes Gewebe überhaupt den Farbstoff aus einer umgebenden eiweißhaltigen Flüssigkeit in sich aufnehmen kann, so hat der Reagensglasversuch mit dem Vorgang im lebenden Körper das Wesentliche gemeinsam, daß die Farbstoffkonzentration in der Flüssigkeit durch die Gewebswirkung vermindert und deshalb auch die bactericide Kraft des Farbstoffes in der Flüssigkeit herabgesetzt werden kann.*

In welchem Maße das möglich ist, lehren die folgenden Versuche: *)

Versuch 1. Die Bauchorgane eines Meerschweinchens werden durch Ausspülen mit Normosallösung von der Aorta descendens aus blutfrei gemacht. Dies hat den Zweck um bei der Beurteilung der anzustellenden Färbung die die Farbe störende Blutbeimischung zu verhindern. Die entbluteten Organe (Leber, Niere, Psoas) werden in sehr kleine Stückchen geschnitten und miteinander gemischt. — Kurz vorher war eine Lösung von neutralem *Trypaflavin in Serum* in der Konzentration $^{1}/_{100\,000}$ hergestellt worden. Mit dieser Lösung werden Schrägagarkulturen folgender Bakterien abgeschwemmt: 1. Bact. enteritidis Breslau, 2. Bact. Coli, 3. Staph. aureus. Jede dieser Abschwemmungen wird in zwei Teile geteilt. Der eine Teil bleibt ohne jeden weiteren Zusatz, zu dem anderen Teil wird etwas von dem Organgemisch zugesetzt. Nachdem alle Aufschwemmungen bei Zimmer-

*) Bei der Durchführung der Versuche verdankte ich Herrn Prof. *Schade* mehrere ganz wesentliche Anregungen. Herrn Prof. *Bitter* und Herrn Prof. *Schütz* vom hiesigen hygienischen Institut danke ich auch an dieser Stelle für ihr freundliches Entgegenkommen bei der Beschaffung der Nährboden und für manche Belehrung bezüglich der bakteriologischen Technik.



temperatur ca. 1 Stunde gestanden haben und dabei häufig umgeschüttelt worden sind, werden sie durch ein Faltenfilter filtriert, wodurch aus den mit dem Organgemisch versetzten Portionen dieses wieder entfernt wird. Die Filtrate, welche nur noch die Bakterien enthalten, werden 2 Stunden lang scharf zentrifugiert. Es entstehen in allen Portionen Bodensätze aus gelb gefärbten Bakterien. Die Bodensätze werden auf die *Intensität der Gelbfärbung* miteinander verglichen. Es zeigt sich, daß die Gelbfärbung des Bakterienbodensatzes in den mit dem Organgemisch in Berührung gewesenen Portionen deutlich *geringer* ist als in den übrigen. Besonders deutlich war der Unterschied bei der *Koli*-Abschwemmung. Aber auch beim Bact. Breslau und beim Staphylococcus aureus bestand ein zweifelloser Unterschied. — Der Versuch wurde mit folgenden Abänderungen wiederholt. Als Bakterien werden verwendet 1. Bact. Breslau, 2. Bact. typhi, 3. Bact. paratyphi. Die Gefäße mit den Aufschwemmungen bzw. Aufschwemmungen plus Organgemisch wurden nicht bei Zimmertemperatur, sondern bei 37,5° im Brutschrank gehalten. Im übrigen blieb alles unverändert. Der Einfluß des Organgemisches auf die Färbung des Bakterienbodensatzes war jetzt viel ausgeprägter als im ersten Versuch, was wohl auf die Brutschranktemperatur zurückzuführen ist. Am deutlichsten trat der Unterschied diesmal beim Bact. Breslau hervor: Das Zentrifugat der mit dem Organgemisch in Berührung gewesenen Portion der Bakterienaufschwemmung war *kaum merklich gelb* gefärbt, während das Zentrifugat der nicht mit Organgemisch versetzten Portion eine *stark ockergelbe* Färbung aufwies.

Daß die Bodensätze tatsächlich aus gefärbten Bakterien bestanden, wurde durch jedesmalige mikroskopische Untersuchung erhärtet. Durch eine Reihe von Vorversuchen war festgestellt worden, daß sich die Bakterien durch Trypaflavin *vital* färben lassen. Einmal war die vitale Natur der Färbung daran kenntlich, daß deutlich gelb gefärbte Bakterien (z. B. ein beweglicher Kolistamm, ferner auch Typhus- und Paratyphusbakterien) *Eigenbewegung* zeigten, sodann trat auch bei Weiterverimpfung stark gelb gefärbter Bakterienbodensätze Wachstum auf den beimpften Stellen ein. Erst von einer gewissen Einwirkungszeit ab, erfolgte ein Absterben der Bakterien. Man kann also annehmen, daß die Vitalfärbung der Bakterien durch das Trypaflavin die Bakterienschädigung einleitet, welche bei längerem Bestand schließlich zur Abtötung führt.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen geht hervor, *daß das Bacterium und das Organgemisch, welche zugleich in eine Serum-Trypaflavinlösung eingebracht sind, in Konkurrenz um die Aufnahme des Farbstoffes treten.* Bei dieser Konkurrenz überwiegt das Organgemisch vermöge seiner größeren Masse und Oberfläche. Es kommt infolgedessen durch die Anwesenheit des Organgemisches in der Serum-Trypaflavinlösung zu einer mehr oder minder starken Verhinderung des Vitalfärbung des Bacteriums. Nach der oben ausgesprochenen Vermutung über den Zusammenhang zwischen Vitalfärbung des Bacteriums und Bactericidie müßte also das Organgemisch die bactericide Kraft der Serum-Trypaflavinlösung herabsetzen. Daß dies tatsächlich der Fall ist, geht aus folgenden Versuchen hervor:

Versuch 2. Es werden unter aseptischen Kautelen Lösungen von neutralem Trypaflavin in Serum in Verdünnungen von $^1/_{5000}$; $^1/_{10\,000}$; $^1/_{20\,000}$ hergestellt. Jede Verdünnung wird in zwei Portionen zu 5 ccm geteilt. Zu der ersten Portion wird 1 Tropfen einer Bouillonkultur von Staphylococcus aureus zugesetzt. Zu der



zweiten Portion wird zunächst ein Gemisch steril entnommener Meerschweinchenorgane zugegeben und dann ebenfalls 1 Tropfen Staphylokokkenkultur. Die Zusätze der Staphylokokkenkultur erfolgten bei den beiden Portionen unmittelbar hintereinander, und zwar aus demselben Pipettenaufzug. Vorher wurde die Kultur in der Durchsicht auf Homogenität und Freisein von Krümeln geprüft. Man kann also annehmen, daß die beiden Portionen mit der gleichen Bakterienmenge infiziert wurden. Dann werden beide Portionen unter häufigem Umschütteln bei 37,5° eine halbe Stunde lang bebrütet, dann steril filtriert. Aus den Filtraten werden in verschiedenen Zeitabständen Abimpfungen in Bouillon gemacht. Die Bouillonröhrchen werden 5 Tage lang im Brutschrank gehalten und täglich kontrolliert. Außer den beiden Portionen werden noch folgende Kontrollen angesetzt: 1. Serum, 2. Serum + Organgemisch. Die beiden Kontrollen werden ebenso behandelt wie die eigentlichen Versuchsportionen.

Nachdem einige Versuche dieser Anordnung wegen der Schwierigkeit der absolut sterilen Entnahme der Organe und der sterilen Filtration mißlungen waren (die Abimpfungen aus den Kontrollen zeigten Bakterienwachstum), wurde schließlich eine Technik eingeübt, bei welcher sich einwandfreie Resultate ergaben. Das Protokoll eines solchen Versuches sei hier mitgeteilt:

	Abimpfung in Bouillon							
	nach 30 Min.		nach 14 Std.		nach 18 Std.		nach 22 Std.	
Konzentration der Trypaflavinlösung in Serum	Serum-Trypaflavinlösung + Staphylokokkus	Serum-Trypaflavinlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Trypaflavinlösung + Staphylokokkus	Serum-Trypaflavinlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Trypaflavinlösung + Staphylokokkus	Serum-Trypaflavinlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Trypaflavinlösung + Staphylokokkus	Serum-Trypaflavinlösung + Organgemisch + Staph.
$^1/_{5000}$	+	+	—	+	—	+	—	—
$^1/_{10\,000}$	+	+	—	+	—	+	—	+
$^1/_{15\,000}$	+	+	—	+	—	+	—	—
$^1/_{20\,000}$	+	+	—	+	—	+	—	—
Serum (Kontrolle)		—		—		—		—
Serum + Organgemisch (Kontrolle)		—		—		—		—

Zeichenerklärung: + = *Wachstum* in den Bouillonabimpfungen während der 5 Beobachtungstage; — = *kein Wachstum* in den Bouillonabimpfungen während der 5 Beobachtungstage.

Man ersieht aus dem Resultat der Abimpfungen noch 14 und 18 Stunden in aller Deutlichkeit den *Einfluß des Organgemisches*: Die Abtötung der Staphylokokken durch die Serum-Trypaflavinlösung wird in den angewandten Konzentrationsbreiten aufgehoben.

Versuch 3. Zu einem ähnlichen, wenn auch weniger deutlichen Resultate führte ein unter gleichen Bedingungen angestellter Versuch mit einem anderen Acridinfarbstoff, dem *Flavizid* (hergestellt auf Veranlassung von *H. Langer*).

Konzentration der Flavizidlösung im Serum	Abimpfung in Bouillon nach 80 Min.		nach 15 Stdn.		nach 21 Stdn.		nach 41 Stdn.	
	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staph.
1/5000	—	+	—	—	—	—	—	—
1/10 000	—	—	—	—	—	—	—	—
1/15 000	—	+	—	+	—	+	—	—
Serum (Kontrolle)		—		—		—		—
Serum + Organgemisch (Kontrolle) .		—		—		—		—

Versuch 4. Ein sehr deutliches Resultat ergab wieder ein Versuch mit dem auf Veranlassung von *Morgenroth* hergestellten *Rivanol.*

Konzentration der Rivanollösung in Serum	Abimpfung in Bouillon nach 80 Min.		nach 14½ Std.		nach 22 Std.		nach 87 Std.	
	Serum-Rivanollösung + Staphylococcus	Serum-Rivanollösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Rivanollösung + Staphylococcus	Serum-Rivanollösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Rivanollösung + Staphylococus	Serum-Rivanollösung + Organgemisch + Staph.	Serum-Rivanollösung + Staphylococcus	Serum-Rivanollösung + Organgemisch + Staph.
1/5000	+	+	—	—	—	—	—	—
1/10 000	+	+	—	+	—	+	—	+
1/15 000	+	+	—	+	—	+	—	+
1/20 000	+	+	—	+	—	+	—	+
Serum (Kontrolle		—		—		—		—
Serum + Organggemisch (Kontrolle)		—		—		—		—

Werden — wie es in den bisher mitgeteilten Versuchen der Fall ist — die Bakterien *zugleich* mit dem Organgemisch der Einwirkung der Farbstofflösung ausgesetzt, so verteilt sich der Farbstoff nach Maßgabe des Aufnahmebestrebens der Bakterien einerseits, des Organgemisches andererseits. Organgemisch und Bakterien finden in ihrer Konkurrenz um den Farbstoff gleiche Bedingungen vor. Anders verhält es sich, wenn das Organgemisch und die Bakterien *nacheinander* in die Lösung gebracht werden. Hier hat das *zuerst* eingebrachte Agens



die *besseren* Bedingungen für die Aufnahme des Farbstoffes. Das *zuletzt* eingebrachte Agens findet nur noch den Farbstoff*rest* vor, den das erste nach voller Befriedigung seines Aufnahmebedürfnisses übrig gelassen hat. Diese Verhältnisse veranschaulichen drei mit Flavizid angestellte Versuche. Sie fielen alle gleichsinnig aus. Die Deutlichkeit der Ausschläge hängt allein von den Konzentrationen ab. Die zweckmäßigen Konzentrationen kann man nur durch Ausprobieren finden. In den folgenden beiden Versuchen liegen die Konzentrationen für den zu führenden Nachweis günstig.

***Versuch* 5. Es werden Flavizidlösungen in Serum in den Verdünnungen 1/10 000; 1/20 000; 1/30 000 hergestellt. Jede Verdünnung wird in drei Portionen geteilt. Zu je 5 ccm der Portion 1 kommt ein Tropfen einer Bouillonkultur von Staphylococcus aureus. Zu je 5 ccm der Portion 2 kommt das Organgemisch und ein Tropfen der Staphylokokkenkultur. Portion 1 und 2 werden nach 1/2stündigem Bebrüten steril filtriert. Zu Portion 3 kommt zunächst nur das Organgemisch. Nach 1/2stündigem Bebrüten wird Portion 3 ebenfalls filtriert. Dann erst erfolgt auch zu Portion 3 der Zusatz von ein Tropfen Staphylokokkenkultur, und zwar zu 5 ccm des Filtrats. Der ganze Versuch wird zeitlich so eingerichtet, daß der Zusatz der Staphylokokkenkultur zu den Portionen 1—3 unmittelbar hintereinander aus demselben Pipettenaufzug erfolgen kann. Dann kommt alles wieder in den Brutschrank und es werden Abimpfungen in Bouillon in verschiedenen Zeitabständen gemacht. Man gewinnt so bei völliger Gleichartigkeit der Infektion drei verschiedene**

Konzentration der Serum-Flavizidlösung	Abimpfungen in Bouillon											
	nach 40 Min.			nach 18 Std.			nach 46 Std.			nach 61 Std.		
	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *zugleich*	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *nacheinander*	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *zugleich*	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *nacheinander*	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *zugleich*	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *nacheinander*	Serum-Flavizidlösung + Staphylokokkus	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *zugleich*	Serum-Flavizidlösung + Organgemisch + Staphyl. *nacheinander*
1/10 000	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1/20 000	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—	—	+
1/30 000	+	+	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+
Serum (Kontrolle) . .	—			—			—			—		
Serum + Organgemisch (Kontrolle)	—			—			—			—		
Serum + Staph. (Kontrolle)[1])	+			+			—(!)			—(!)		
Serum + Organgemisch + Staph. (Kontrolle)	+			+			+			+		

[1]) Auf die negativen Resultate bei diesen Kontrollen wird später noch zurückzukommen sein.



Versuchsbedingungen: 1. Der Farbstoff wirkt ungehindert auf das Bacterium *allein* ein. 2. Der Farbstoff wirkt *zugleich* auf *Organgemisch und Bacterium* ein. 3. Der Farbstoff wirkt *zuerst auf das Organgemisch, dann auf das Bacterium ein.*

In dem vorstehenden Protokoll ist das zeitliche Verhältnis des Organzusatzes zum Bakterienzusatz durch die Worte „zugleich" und „nacheinander" gekennzeichnet. Es wurden zu diesem Versuch folgende Kontrollen angesetzt: 1. Serum ohne jeden Zusatz, 2. Serum + Organgemisch, 3. Serum + 1 Tropfen Staphylokokkenkultur, 4. Serum + Organgemisch + 1 Tropfen Staphylokokkenkultur.

Man ersieht aus Versuch 5 ,wie nach 13, 46 und 61 Stunden Einwirkung die Lösungen $^1/_{20\,000}$ und $^1/_{30\,000}$ die Staphylokokken nur in denjenigen Portionen abtöten, wo der Zusatz des Organgemisches und der Kultur zu gleicher Zeit erfolgte. In denjenigen Portionen dagegen, wo der Zusatz nacheinander erfolgte, findet bei diesen Verdünnungen keine Abtötung mehr statt. Das negative Resultat in der Rubrik „nacheinander" bei 46stündiger Einwirkung der Verdünnung $^1/_{30\,000}$ ist schwer zu erklären. Jedenfalls ist ihm keine wesentliche Bedeutung beizumessen, da die Bakterien nach 61 Stunden noch lebten. Derartige Abweichungen habe ich bei meinen Abtötungsversuchen überhaupt hin und wieder gefunden. Man kann solche zum gewollten Endzweck nicht stimmenden Einzelresultate meiner Ansicht nach dann ohne Bedenken vernachlässigen, wenn die *überwiegende Mehrzahl* der Abimpfungen Resultate ergeben, die alle gleichsinnig ausfallen. Ebenso zu beurteilen ist die Erscheinung, daß manchmal die Abtötung bei höheren Konzentrationen schlechter zu sein scheint als bei niedrigen, wie zwei Einzelresultate der Versuche 2 und 3 zeigen. Solche Unstimmigkeiten werden übrigens auch von anderen Untersuchern erwähnt, so z. B. von *Neufeld*. Endlich bedarf bei dieser Gelegenheit noch folgender Punkt einer Erwähnung. Ein Vergleich der mit den Farbstoffen angestellten Versuche zeigte, daß unter sonst gleichen Bedingungen eine bestimmte Konzentration in dem einen Versuch Abtötung zur Folge hatte, im anderen Versuch dagegen nicht. Es ist dies nur aus der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der verwandten Bakteriengeneration zu erklären. Diese verschiedene Widerstandsfähigkeit dürfte vor allem daher rühren, daß nicht bei allen Versuchen genau gleich alte Kulturen verwendet wurden. Das Alter der Bouillonkulturen schwankte zwischen 8 und 30 Stunden. Ich habe daher vergleichende Schlüsse nur innerhalb *desselben* Versuchs gezogen, nicht aber zwischen verschiedenen Versuchen. Für den Zweck der vorliegenden Untersuchungen kommt das letztere ja auch gar nicht in Frage.

Die beschriebenen Versuche haben noch eine weitere Fehlerquelle. Diese liegt in der Filtration. Beim Filtrieren färben sich die Filter gelb, ein Zeichen, daß auch vom Filter Farbstoff aufgenommen und zurückgehalten wird. Ein Versuch, welcher die bactericide Kraft bestimmter Flavizidlösungen in Serum vor und nach dem Durchgang durch ein



gewöhnliches Faltenfilter verglich, zeigte dann auch, daß die unfiltrierten Portionen eine größere Bactericidie aufwiesen als die filtrierten. Dies ist der Grund, weshalb in den Versuchen stets *alle* Portionen filtriert wurden, auch diejenigen, die kein Organgemisch enthielten. Es sind so alle miteinander zu vergleichenden Komponenten eines Versuchs derselben, überall in gleichem Sinne wirkenden, Fehlerquelle ausgesetzt.

Untersuchungen, welche mit den mitgeteilten eine gewisse Ähnlichkeit haben, finden sich in einer Arbeit von *Bieling*[12]). Dieser Autor prüfte in seinen „Keilversuchen" den Einfluß, welchen rote Blutkörperchen auf die bactericide Kraft der Chinaalkaloide haben. Er ließ das Alkaloid aus einer Lösung in Agar in einen daraufgelegten Keil hineindiffundieren, der ebenfalls aus Agar bestand. Die obere Seite des Keils war mit einem Pneumokokkus, Staphylokokkus oder Streptokokkus beimpft. Das Alkaloid muß also an verschiedenen Stellen verschiedene Dicken des Keils durchdringen, bevor es an das Alkaloid gelangt. Nach 24stündiger Bebrütung dieser Kombination zeigte sich das dicke Keilende dicht bewachsen, während das dünnere Keilende unbewachsen war. Das unbewachsene Keilende verkürzte sich etwas wenn dem Agarkeil Serum beigesetzt war. Ganz erheblich aber war die Verkürzung des unbewachsenen Endes, wenn dem Agarkeil Blutkörperchen zugesetzt waren. *Bieling* schloß daraus mit Recht, daß nicht der Eiweißgehalt des zugesetzten Mediums bei der Hemmung der bactericiden Wirkung das Maßgebende war, sondern die Zelle als solche.

Noch ein Einwand, den man gegen die Anordnung der mitgeteilten Versuche machen könnte, ist der folgende: Während der Anwesenheit der Organstückchen mischt sich deren Saft dem Serum bei. Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß ein solches Serum-Organsaftgemisch für die Bakterien einen besseren Nährboden abgibt als das reine Serum. Es könnte daher das bessere Bakterienwachstum in den mit dem Organgemisch in Berührung gewesenen Portionen durch die Nährbodenverbesserung und die dadurch bedingte größere Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen das bactericide Mittel erklärt werden. Um zu entscheiden, inwieweit dieser Einwurf bei den angewandten Farbstoffkonzentrationen berechtigt ist, wurde der folgende Versuch mit Rivanol angestellt:

Versuch 6. Es werden auf die bactericide Kraft bezügliche zwei Vergleiche angestellt: 1. Zwischen Serum-Rivanollösungen ohne Organeinwirkung und gleichstarken Serum-Rivanollösungen mit Organeinwirkung. 2. Zwischen gleichstarken Lösungen von Rivanol in Serum einerseits und in Serum-Organsaftgemisch andererseits.

Die Ausführung des Versuches gestaltet sich im einzelnen wie folgt:

Zu Vergleich 1. Rivanol wird in Serum in Verdünnungen von $^1/_{5000}$; $^1/_{10000}$; $^1/_{15000}$; $^1/_{20000}$ gelöst. Jede Verdünnung wird in zwei Portionen à 5 ccm geteilt.



Zu der Portion a) kommt ein Tropfen Staphylokokkenkultur; zur Portion b) kommt das Organgemisch + ein Tropfen Staphylokokkenkultur. Nach $^1/_2$stündiger Bebrütung bei häufigem Umschütteln werden beide Portionen steril filtriert.

Zu Vergleich 2. a) Rivanol wird wieder in Serum in den oben genannten Verdünnungen gelöst. b) Das Serum-Organsaftgemisch wird so hergestellt, daß zum Serum wie in den früheren Versuchen die fein zerschnittenen Organstückchen gegeben werden. Diese werden 5 Minuten lang mit dem Serum kräftig geschüttelt und dann abfiltriert. In dem Filtrat ist dann reichlich Organsaft neben dem Serum enthalten. *In diesem Filtrat* wird wieder Rivanol in den genannten Verdünnungen gelöst. Zu je 5 ccm der Lösungen a) und b) kommt wieder ein Tropfen Staphylokokkenkultur.

Der Zusatz der Staphylokokkenkultur erfolgt bei allen Portionen (Vergleich 1a und b und Vergleich 2a und b) unmittelbar hintereinander aus demselben Pipettenaufzug. Abgeimpft wurde nach 39 Stunden in Bouillon, an welcher das Resultat nach 5 Tagen abgelesen wurde:

	Abimpfung in Bouillon noch 89 Stunden			
	Vergleich 1		Vergleich 2	
	a	b	a	b
Konzentration der Rivanol-Lösung	Serum-Rivanollösung + Staphylokokk.	Serum-Rivanollösung + Organgem. + Staphyl.	Serum-Rivanollösung + Staphylokokk.	Rivanollösung in Serum-Organsaft + Staphyl.
$^1/_{5000}$	—	—	—	—
$^1/_{10\,000}$	—	+	—	—
$^1/_{15\,000}$	—	+	—	—
$^1/_{20\,000}$	—	+	—	—
Serum (Kontrolle) . . .	—			
Serum + Organgemisch (Kontrolle).	—			

Aus dem Versuch geht eindeutig hervor, daß bei den angewandten Konzentrationen *nur die Organbeimengung im Sinne einer Herabsetzung der bactericiden Kraft wirksam ist,* nicht aber die evtl. stattfindende Nährbodenverbesserung durch den Organsaft. Nach dem Ausfall des Versuchs 1 (Färbungsversuch) war ja auch von vornherein zu erwarten, daß die *Farbstoffaufnahme durch das Organ das Wesentliche* bei den Versuchen sei. Die Nährbodenverbesserung findet nebenbei zweifellos auch statt. Es geht dies insbesondere aus Versuchen hervor, welche zeigen, daß die *natürliche* bactericide Kraft des Serums durch Organzusatz aufgehoben wird (s. w. u.). Wie der eigentliche Vorgang der Farbstoffentziehung aus der Lösung durch das Organgemisch zu denken ist, darüber sagen die Versuche nichts aus. Wahrscheinlich spielt die Adsorption dabei eine große Rolle. Daß sichere Adsorptionsvorgänge denselben Effekt haben können wie die Organeinwirkung, geht aus dem kurz erwähnten Versuch hervor, bei welchem der Einfluß des Filters geprüft wurde. Die Farbstoffentziehung durch das Filter ist wie alle Färbung von toten Stoffen tierischer oder pflanzlicher Herkunft ein Adsorptionsvorgang. Um die Ähnlichkeit solcher sicherer Adsorptions-

wirkungen mit der Wirkung des Organgemisches auf die bactericide Kraft der Farbstofflösungen noch weiter zu erhärten, wurde folgender Versuch angestellt.

Versuch 7. Es werden Flavizidlösungen in Serum in Verdünnungen von $^1/_{10\,000}$; $^1/_{50\,000}$; $^1/_{100\,000}$; $^1/_{200\,000}$; $^1/_{300\,000}$ hergestellt. Jede Verdünnung wird in zwei Portionen geteilt. Zu Teil 1 kommt zunächst nichts. Zu Teil 2 kommt ein Stückchen steriler Watte. Dann werden beide Portionen unter häufigem Umschütteln $^1/_2$ Stunde lang bebrütet und danach steril filtriert. Zu je 3 ccm der Filtrate kommt $^1/_5$ Tropfen einer 8stündigen Bouillonkultur von Staphylococcus aureus. Diese so infizierten Lösungen werden im Brutschrank gehalten und aus ihnen nach 10 und nach 14 Stunden Abimpfungen in Bouillonröhrchen gemacht, an denen das Resultat nach 5 Tagen abgelesen wird.

Konzentration der Flavizid-Lösung	Abimpfung in Bouillon – nach 10 Stunden: Serum-Flavizidlösung + Staphylokokk.	nach 10 Stunden: Serum-Flavizidlösung + Watte + Staphylokokk.	nach 14 Stunden: Serum-Flavizidlösung + Staphylokokk.	nach 14 Stunden: Serum-Flavizidlösung + Watte + Staphylokokk.
$^1/_{10\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{50\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{100\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{200\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{300\,000}$	—	+	—	+
Serum (Kontrolle) . . .	—		—	
Serum + Watte (Kontrolle)	—		—	
Serum + Staphylokokkus (Kontrolle)	+		+	
Serum + Watte + Staphylokokkus (Kontr.)	+		+	

Man ersieht aus dem Versuch, daß die Serum-Fluoizidlösung $^1/_{300\,000}$ an sich die Staphylokokken glatt abtötet; daß *die bactericide Kraft dieser Lösung aber durch die vorübergehende Anwesenheit von Watte aufgehoben wird.*

Die Schlüsse, die ich für die chemotherapeutische Anwendung der Acridinfarbstoffe aus den mitgeteilten Versuchen ziehen zu müssen glaube, sind oben bereits dargelegt. Die Versuche zeigen vor allem, wie unzulässig es ist, die intravenös eingeführte Farbstoffmenge einfach zu der Gesamtblutmenge in Beziehung zu setzen, um die im Blut resultierende Konzentration zu ermitteln. Nicht nur die rasche *Ausscheidung* des Farbstoffes ist es, welche den Farbstoffgehalt des Blutes sehr rasch erniedrigt, sondern vor allem die geschilderte *Gewebswirkung*. Diese tritt bei der großen Diffusionsfähigkeit der Acridinfarbstoffe so rasch ein, daß vermutlich schon vor Vollendung eines einzelnen Blutumlaufs die eingegebene Farbstoffmenge zum großen Teil durch die Gewebe dem Blut entzogen wird.

Als Beweis hierfür kann auch der folgende Versuch dienen: Bei einer Patientin wird unmittelbar und 5 Min. nach erfolgter intravenöser Einspritzung von 0,1 g Trypaflavin Blut aus dem anderen Arm entnommen. 1 ccm des gewonnenen Serums wird mit einer Öse einer Bouillonkultur von Staphylococcus aureus beimpft. Nach 15-stündiger Bebrütung wird in Bouillon abgeimpft. In den Abimpfungen wuchsen Staphylokokken. Auf die Gesamtblutmenge von 5 l berechnet hätte eine Trypaflavin-Konzentration im Blut von $^1/_{50\,000}$ entstehen müssen, eine Konzentration, die bei verschiedenen anderen meiner Abtötungsversuche in 15 Stunden eine weit stärkere Staphylokokkeneinsaat abzutöten vermochte. Es ist also die Konzentration im Blut schon nach so kurzer Zeit herabgesetzt worden.

Bei intravenöser Einspritzung einer 2 proz. Trypaflavinlösung konnte ich ferner mehrfach beobachten, wie bereits *während der langsamen Injektion* die Gesichtshaut gelb wurde. Viel richtiger ist es daher, die höchstmöglich eingeführte Farbstoffmenge zum gesamten Körpergewicht in Beziehung zu setzen. Man gelangt dann z. B. für das Trypaflavin schon zu bedeutend weniger ermunternden Resultaten.

Wie verhält es sich nun mit der Möglichkeit einer Chemotherapie septischer Erkrankungen durch intravenöse Einspritzung von Acridinfarbstoffen?

Nach den neueren Anschauungen (*Schottmüller*) ist die Anwesenheit von Bakterien im Blut nicht das Wesentliche an der Sepsis, sondern nur ein *Symptom* dieser Krankheit. Zu einer Vermehrung der Bakterien im Blut kommt es nicht. Das Wesen der Sepsis besteht vielmehr darin, daß ein *Gewebsherd* vorhanden ist, von dem aus die Bakterien und ihre Toxine dauernd oder in wiederholten Schüben in das Blut gelangen und so durch die fortwährende oder periodenweise Überschwemmung des Gesamtorganismus die besonderen septischen Krankheitserscheinungen hervorrufen. Wird der Gewebsherd ausgeschaltet, so hört die Krankheit auf. Dieselbe Rolle wie der primäre Gewebsherd spielen die *septischen Metastasen*. Je mehr Metastasen vorhanden sind, desto ungünstiger sind die Aussichten für eine Ausschaltung der Krankheitsursache.

Die oben dargelegten Schlußfolgerungen über die ungünstigen Aussichten einer Sterilisation des Blutes durch intravenös eingebrachte Acridinfarbstoffe scheinen nach diesen Anschauungen über das Wesen der Sepsis von untergeordneter Bedeutung zu sein, da ja die Sterilisation *des Blutes* wegen der vom Gewebsherd immer neu erfolgenden Infektion nur die vorübergehende Beseitigung eines Sepsissymptoms bedeuten würde. Will man den Wert der Acridinfarbstoffe danach beurteilen, ob sie durch direkte Abtötung der Krankheitserreger eine septische Infektion heilen können, so muß man vielmehr entscheiden, ob sie von

der Blutbahn aus die Erreger *in den Gewebsherden* in wirksamer Konzentration treffen. Dem scheint die rasche Diffusion des Farbstoffes in die Gewebe günstig zu sein. Es läge dann hier, wie das den neueren Lehren *Morgenroths* entspricht, der Fall vor, daß Organotropie und Bakteriotropie des Mittels in bezug auf den Heileffekt in keinem Gegensatz stehen, daß vielmehr die Organotropie die notwendige Voraussetzung für eine Abtötung der Erreger ist. Die Ausführungen *Morgenroths* beziehen sich indessen in erster Linie auf die chemische Antisepsis mittels lokaler Gewebsinfiltration mit dem Mittel. Will man dagegen die septischen Herde, weil sie der lokalen Infiltration nicht zugänglich oder weil sie nicht lokalisierbar sind, *von der Blutbahn aus* beeinflussen, so liegen die Verhältnisse anders. Nimmt man an, daß der Farbstoff von den septischen Gewebsherden nicht sehr viel stärker aufgenommen und festgehalten wird als von den übrigen Geweben — und für eine gegenteilige Annahme liegen keine zwingenden Gründe vor —, so wird die *ungünstige Wirkung des Gesamtgewebes* sofort wieder klar: Während des ersten, vom Zeitpunkt der intravenösen Injektion an gerechneten, Blutumlaufs wird der Gewebsherd von einer für die gegebenen Verhältnisse ziemlich beträchtlich konzentrierten Farbstofflösung durchflossen und kann nach Maßgabe der Blutstromgeschwindigkeit und der Diffusionsfähigkeit des Farbstoffes von diesem eine gewisse Menge aufnehmen. Da dies aber zugleich auch die bei weitem größere Masse des übrigen Körpergewebes tut, so wird der Gewebsherd beim zweiten Blutumlauf schon von einer erheblich weniger konzentrierten Farbstofflösung durchflossen. Noch ungünstiger werden die Verhältnisse bei den folgenden Blutumläufen, bis schließlich die Aufnahmefähigkeit, welche die Gewebe unter den gegebenen Verhältnissen der Diffusion und Speicherung besitzen, erschöpft sind. Inzwischen setzt aber auch die Ausscheidung des Farbstoffes als weiterer konzentrationsvermindernder Faktor ein. Ferner kommt es dann schließlich zu der langsamen Wiedergabe des Farbstoffes aus den Geweben ins Blut, welche den septischen Gewebsherd in gleicher Weise betrifft wie das übrige Gewebe. Sieht man nun von diesen die Farbstoffkonzentration im Gewebe herabsetzenden Faktoren ab und betrachtet zunächst nur den Vorgang der Farbstoff*aufnahme* in die Gewebe, so ergibt sich wieder der Schluß, daß in der Verteilung der gesamten eingebrachten Farbstoffmenge die weit größere Masse des gesunden Gewebes als überlegener Konkurrent gegenüber dem septischen Gewebsherd auftritt. Die größte Wucht des gegen die im Herd befindlichen Erreger gerichteten chemotherapeutischen Schlages wird vom übrigen Gewebe aufgefangen und daher nutzlos verschwendet.

Nimmt man an, daß der Farbstoff sich in allen Körpergeweben gleichmäßig verteilt, so muß man die eingebrachte Farbstoffmenge zum



Gesamtgewicht des Körpers in Beziehung setzen, um ein Urteil über die am Herd auf die Bakterien einwirkende Konzentration zu gewinnen. Beim Trypaflavin z. B. wird man als höchst zulässige intravenös applizierte Einzeldosis im Durchschnitt 1 g annehmen können. Auf ein Körpergewicht von 75 kg berechnet ergibt dies eine Farbstoffkonzentration im Gewebe von $^1/_{75\,000}$. Es wäre also zu prüfen, in welcher Zeit eine solche Trypaflavinkonzentration im eiweißhaltigen Medium einen Sepsiserreger abzutöten vermag. Solche Abtötungsversuche habe ich mit vielen Variationen der Konzentration und der Einwirkungszeit am Staphylococcus aureus vorgenommen. Diese Versuche brachten nichts wesentlich Neues. Die Angaben anderer Autoren, daß *Trypaflavin in Serumlösungen mindestens die gleiche Wirksamkeit entfaltet wie in wässerigen Lösungen*, konnte ich bestätigen. Ebenso fand ich die Angabe *Neufelds* bestätigt, daß die bactericide Kraft einer bestimmten Konzentration bei der Verwendung verschiedener Kulturen desselben Bacteriums nicht unerheblich schwankt. Ich möchte daher aus den Versuchsprotokollen nur *ein* Resultat mitteilen, das für die eben aufgeworfene Frage von Interesse sein dürfte. Eine Serum-Trypaflavinlösung tötete einen Stamm von Staphylococcus aureus (drei Tropfen einer 24stündigen Bouillonkultur auf 4 ccm Serum-Trypaflavinlösung) bei einer Konzentration von $^1/_{32\,000}$ selbst nach 7stündiger Einwirkung *nicht* ab. Sogar in einer Konzentration von $^1/_{8000}$ wuchsen auf den Blutagarplatten, auf welche die Abimpfung nach 7 Stunden erfolgte, noch Kolonien. Zieht man nun noch in Betracht, daß nach 7 Stunden ein erheblicher Teil des Farbstoffes bereits wieder aus dem Gewebe verschwunden und aus dem Körper ausgeschieden ist, so ergibt sich, daß *für den Staphylococcus aureus die erreichbare Konzentration im Gewebe von* $^1/_{75\,000}$ *zur Abtötung nicht ausreicht.*

Die genannten Schlüsse, die ich aus Reagensglasversuchen am Staphylococcus aureus und aus der klinischen Beobachtung der Farbstoffverteilung am lebenden Menschen ziehen zu müssen glaube, lassen natürlich kein endgültiges Urteil darüber zu, ob eine innere Desinfektion mit Acridinfarbstoffen überhaupt möglich ist oder nicht. Die Art der Bakterien, ihre Anzahl pro Volumeinheit des septisch affizierten Gewebes, ihre Virulenz und endlich die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus bedingen eine Mannigfaltigkeit der gegebenen Heilbedingungen, wie sie im Experiment kaum jemals nachgeahmt werden kann. Soviel aber läßt sich zusammenfassend sagen, daß, *um die am Erreger wirksame Konzentration zu ermitteln, die eingeführte Farbstoffmenge zur Gesamtmasse des Gewebes in Beziehung gesetzt werden muß und nicht nur zur Menge des Blutes.* Von der Stärke und der Dauer des Bestandes einer im Gewebe ohne toxische Erscheinungen erreich-

baren Konzentration muß letzten Endes der Wert des Farbstoffes als eines *von der Blutbahn aus* wirkenden Desinfektionsmittels abhängen. Im Gegensatz zur lokalen chemischen Gewebsantisepsis durch direkte Injektion des Heilstoffes in das erkrankte Gewebe hat die *intravenöse* Einverleibung den *großen Nachteil*, daß *das gesamte übrige zur Aufnahme des Desinfektionsstoffes befähigte Gewebe mit dem erkrankten Gewebe in Konkurrenz um den Desinfektionsstoff tritt.*

Bei der *lokalen Gewebsantisepsis* lassen sich die physikalisch chemischen Eigenschaften des Desinfektionsmittels in weit günstigerer Weise für den beabsichtigten Zweck nutzbar machen. Hier kann eine möglichst geringe Diffusionsgeschwindigkeit gewählt werden, weil ja die Durchtränkung des Gewebes nur zum geringeren Teil durch die Diffusion zustande kommt, zum weitaus größeren Teil durch die mechanische Impression vermittels der Spritze. Andererseits ist nach erfolgter Aufnahme des Farbstoffes seine geringe Diffusionsfähigkeit nur von Vorteil, da er dann lange im Gewebe liegenbleibt und deshalb auch seine Desinfektionskraft lange genug entfalten kann. Bei der *Einbringung von der Blutbahn aus* ist dagegen die Diffusionsfähigkeit des Antisepticums die Vorbedingung für eine ausgiebige Durchtränkung der Gewebe, und es muß daher auch mit dieser Vorbedingung das nachteilige rasche Verschwinden des Desinfektionsmittels aus dem Gewebe mit in Kauf genommen werden, das in gleicher Weise wie die Gewebsdurchtränkung von der Diffusionsfähigkeit abhängig ist.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei intravenöser Applikation dann, wenn der septische Herd einem Gewebe angehört, das aus besonderen Ursachen stärker mit dem Desinfektionsstoff durchtränkt wird. Dies scheint beim Trypaflavin in den Ausscheidungsorganen, der Leber und Niere, der Fall zu sein, wie man aus der besonders starken Färbung dieser Organe bei den obduzierten Fällen schließen darf. Das Trypaflavin wurde daher auch zur *Behandlung bakterieller Erkrankungen der Gallen- und Harnwege* empfohlen. An unserer Klinik haben wir *2 Fälle von Coli-Pyelitis* mit intravenösen Trypaflavininjektionen behandelt. In einem Falle verschwanden nach der ersten Einspritzung das Fieber und die Schmerzen. Ob dies auf das Trypaflavin oder die gleichzeitig einsetzende Bettruhe und die lokale Wärmeapplikation zurückzuführen war, wird sich schwer entscheiden lassen. Der kulturelle Befund von Kolibacillen im Harn blieb in beiden Fällen völlig unverändert und man müßte schon in dem günstig beeinflußten Fall eine Virulenzabschwächung der Bacillen annehmen, um eine Heilwirkung des Farbstoffes zu konstruieren. Nach diesen klinisch-bakteriologischen Beobachtungen scheint also auch am Hauptort der Ausscheidung die erreichbare Konzentration des Mittels *zu gering* zu sein, um eine bactericide Wirkung hervorzurufen. Auch hier ist die mangelnde Heil-



kraft am erkrankten Gewebe bereits aus dem Bilde der Pufferwirkung der übrigen Gewebe erklärbar, welche den Farbstoff in sich aufnehmen und nur allmählich wieder ins Blut und damit in den Harn gelangen lassen. Immerhin sind die Ausscheidungsorgane bezüglich der Dauerwirkung des Mittels günstiger daran als das übrige Gewebe, weil bei der Ausscheidung die gesamte Farbstoffmenge, welche aus den zur Speicherung befähigten Organen kommt, durch die Ausscheidungsorgane hindurch muß. Während einer Zeit also, in welcher sich die Farbstoffkonzentration in der Hauptmasse der Gewebe dauernd durch die Wiederabgabe an das Blut verringert, nehmen die Ausscheidungsorgane noch dauernd Farbstoff aus dem Blut auf.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich noch eine weitere Frage, die unter Umständen von praktischer Bedeutung sein kann: Wenn durch die Pufferwirkung der zur vorübergehenden Aufnahme und Speicherung des Farbstoffes befähigten Gewebe eine Konzentrationsverminderung im Blut und im Gewebe des septischen Herdes zustande kommt, so kann an diesen Orten anstatt der abtötenden Wirkung auf die Bakterien das direkte Gegenteil, nämlich ein *Wachstums- oder sonstiger Funktionsreiz* auf die Bakterien ausgeübt werden. Aus den Untersuchungen von *Richet*[12]), welcher den Einfluß fallender Konzentrationen von Metallsalzlösungen auf die Milchsäuregärung studierte, geht hervor, daß die Hemmung der Milchsäurebildung durch die Metallsalze bei bestimmten niederen Konzentrationen der Metallsalze in eine Beschleunigung übergeht. *Biernacki*[15]) untersuchte den Einfluß einer ziemlich großen Reihe verschiedener Antiseptica auf die Alkoholgärung und kam zu dem Ergebnis, daß niedrige Konzentrationen desselben Desinfiziens umgekehrt wirken wie hohe: niedrige Konzentrationen steigern die Tätigkeit der Hefezellen, hohe Konzentrationen hemmen sie.

Bestimmte Untersuchungsresultate über die Wirkung verschiedener Konzentrationen von chemischen Mitteln auf die Tätigkeit pflanzlicher Mikroorganismen liegen also vor. Sie stehen in Einklang mit den bekannten Forschungen von *Schulz*[14]) über die Wirkung chemischer Agenzien auf die Funktion lebender Zellen im allgemeinen.

Um diese Ergebnisse für die experimentelle Klärung der Wirkung chemo-therapeutischer Antiseptica im lebenden Tierkörper nutzbar zu machen, käme folgendes in Betracht: Es ist bekannt, daß das Serum an sich eine gewisse bactericide Kraft hat. Wird nun die Vitalität der Bakterien durch chemische Agenzien gesteigert, so versagt die baktericide Kraft des Serums. Die Bacterienmenge, die vorher abgetötet wurde, wird nach Zusatz des Mittels nicht mehr abgetötet. Nicht alle Sera scheinen sich zu solchen Versuchen zu eignen. Offenbar ist die natürliche abtötende Kraft des Serums gegenüber bestimmten



Bakterien bei verschiedenen Individuen sehr verschieden groß. Bei einem der untersuchten Seren war sie offenbar besonders groß, und es ergab sich bei dem (ursprünglich zu ganz anderen Zwecken angestellten) Versuch das folgende Resultat:

Versuch 8. Es wurden Flavicidlösungen in Serum in den Konzentrationen $^1/_{10\,000}$; $^1/_{50\,000}$; $^1/_{100\,000}$; $^1/_{200\,000}$ hergestellt. Je 3 ccm der Lösungen wurden mit 1 Tropfen Staphylokokkenkultur infiziert und dann (aus hier gleichgültigen Gründen) filtriert. Daneben wurde eine Reihe von Kontrollen angesetzt, von denen hier nur eine interessiert: 3 ccm Serum (ohne Flavicidzusatz) mit 1 Tropfen Staphylokokkenkultur. Die Infektion erfolgte wieder überall mit je 1 Tropfen aus demselben Pipettenaufzug, war also überall gleichmäßig stark. Nach 1-, 3-, 5- und 15stündiger Bebrütung wurden aus allen Röhrchen Abimpfungen in Bouillon gemacht, an denen das Resultat am Ende des 5. Beobachtungstages abgelesen wurde.

Konzentration der infizierten Flavicidlösungen	Abimpfung in Bouillon			
	nach 1 Stunde	nach 3 Stunden	nach 5 Stunden	nach 15 Stunden
$^1/_{10\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{50\,000}$	—	—	—	—
$^1/_{100\,000}$	+	—	—	—
$^1/_{200\,000}$	+	+	+	+
Infiziertes Serum *ohne* Flavicidzusatz . . .	—	—	—	—

Man ersieht aus dem Versuch, daß *das Serum allein die Staphylokokken abzutöten vermag, daß dagegen Flavicidlösungen in demselben Serum die Staphylokokken bei den niederen Konzentrationen nicht abzutöten vermögen.* Nach einstündiger Einwirkung lebten die Bakterien noch in den Verdünnungen $^1/_{100\,000}$ und $^1/_{200\,000}$, nach 3 und 5 Stunden noch in der Verdünnung $^1/_{200\,000}$. Erst nach 15stündiger Einwirkung waren sie in allen Verdünnungen abgetötet.

Eine solche Abtötung der Staphylokokken durch die natürlichen bactericiden Kräfte des Serums ist auch aus dem Protokoll des Versuchs 5 erkennbar. Hier lebten die Staphylokokken in der Serumkontrolle zwar noch nach 13 Stunden, nach 46 und 61 Stunden aber nicht mehr. Unglücklicherweise waren in diesem Versuch die Konzentrationen und die Einwirkungszeiten so gewählt, daß die bactericide Wirkung der Serum-Flavicidlösungen auch bei der schwächsten der angewandten Konzentrationen ($^1/_{300\,000}$) früher eintrat, als die bactericide Wirkung des reinen Serums. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei Wahl schwächerer Flavicidlösungen das Resultat des Versuches 5 ein ähnliches gewesen wäre wie das des Versuches 8.

Durch Zusatz von Organstückchen wurde die natürliche bactericide Kraft des Serums aufgehoben. Aus dem letzteren Grunde eignen sich die beiden Versuche nicht zur direkten Entscheidung der Frage, ob die durch Anwesenheit des Organs bedingte Konzentrationsverminderung zu Reizwirkungen auf das Bacterium führen kann.



Es scheint mir aber nach den gesamten Versuchen folgendes feststehen:

1. Starke Farbstofflösungen verstärken die natürliche bactericide Kraft des Serums. Die Verstärkung der Bactericidie steigt in diesem Bereich mit der Zunahme der Konzentration des Farbstoffes im Serum. Schwache Farbstofflösungen vermindern unter Umständen die bactericide Kraft des Serums.

2. Zusatz von Organstückchen vermindert die bactericide Kraft einer bestimmten Serum-Farbstofflösung.

Aus diesen beiden Feststellungen läßt sich der Wahrscheinlichkeitsschluß ziehen, daß *durch die Einwirkung von Gewebe die bactericide Eigenschaft einer bestimmten Farbstoffkonzentration in das Gegenteil verwandelt werden kann*. Ob dies auf einer *Reizwirkung des Farbstoffes* beruht, welche auf das *Bacterium* ausgeübt wird, oder auf einer *Wirkung des Farbstoffes* auf das *Serum*, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Die erstere Annahme findet eine gewichtige Stütze in den *Arndt-Schulz*schen Grundgesetzen.

Der Befund im Versuch 8 war gewissermaßen ein Zufallsbefund, in dem gerade ein Serum zur Verwendung kam, das eine sehr hohe natürliche bactericide Kraft gegenüber dem Staphylococcus aureus aufwies und sich daher gut zum Nachweis der geschilderten Wirkung geringer Farbstoffkonzentrationen eignete. Ich habe mehrfach versucht, ähnliche Versuchsbedingungen wiederherzustellen, ohne daß mir dies gelang. Ein später verwendetes Serum zeigte z. B. eine so geringe natürliche Bactericidie gegenüber dem Staphylokokkus, daß bei Einsaat eines Tropfens einer Bouillonkultur, die auf das 1280fache verdünnt war, die Bacterien noch nach 41 stündiger Einwirkung lebten. Wie gesagt ist die *natürliche Bactericidie des Serums offenbar sehr großen individuellen Schwankungen* unterworfen.

Der experimentelle Entscheid, ob die Acridinfarbstoffe eine Reizwirkung auf Bakterien ausüben können, wäre durch die Versuchsanordnungen von *Richet* und *Biernacki* leicht zu führen. Es soll dies in späteren Untersuchungen getan werden. Die praktische Bedeutung eines solchen Nachweises für die Chemotherapie wäre klar: Bei der allmählichen Ausscheidung der Farbstoffe ist es sehr wahrscheinlich, daß es im Verlauf der Ausscheidungsperiode zu solchen Reizkonzentrationen kommen kann. Hat dann die vorhergehende stärkere Konzentration des Farbstoffes im Blut und in den septischen Gewebsherden zu einer Bactericidie nicht ausgereicht, so kann es durch die nachfolgenden Reizdosen zu einer verhängnisvollen Vitalitätssteigerung der Bakterien kommen. Bei diesen Wahrscheinlichkeitsschlüssen ist allerdings die Voraussetzung gemacht, daß der Reiz *nur das Bacterium* betrifft. In gleicher Weise kann es natürlich auch zu einer Reiz-



wirkung auf die *Körperzellen* im Sinne einer gegen die Infektion gerichteten *Abwehrsteigerung* kommen und es könnte dann sein, daß die beschriebenen klinischen Erfolge bei intravenöser Einspritzung von Acridinfarbstoffen *in das Gebiet der Reiztherapie* gehören. Eine theoretisierende Verfolgung dieser Möglichkeiten ohne experimentelle Erfassung ihrer Einzelkomponenten würde indes in nutzlose Hypothesen hineinführen. Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die Möglichkeit einer *direkten* Einwirkung der Acridinfarbstoffe auf die Bakterien im lebenden Körper zu erörtern. Eine solche direkte Einwirkung des in die Blutbahn eingebrachten Heilstoffes ist ja auch das Ziel der Chemotherapie im Sinne *Ehrlichs*.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Gräfin von Linden*, Über die bisherigen Tatsachen und die therapeutischen Aussichten der Kupfertherapie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **17**. — [2]) *Benda, L.*, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Über das 3-6-Diaminoacridin. **45**, 1787 und **46**, 1913. — [3]) *Browning, Kennaway, Gulbranson, Thorton*, Starkwirkende Antiseptica mit geringer Toxizität für die Gewebe. Brit. med. journ. 1917. — [4]) *Neufeld* und *Schiemann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 31. — [5]) *Morgenroth, Schnitzer* und *Rosenberg*, Über chemotherapeutische Antisepsis. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44. — [6]) *Nierenstein*, Über das Wesen der Vitalfärbung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**. — [7]) *v. Möllendorf*, Vitale Färbungen an tierischen Zellen. Grundlagen, Ergebnisse und Ziele biologischer Farbstoffversuche. Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 18, S. 141—306. — [8]) *Goldmann*, Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **64**. — [9]) *Schulemann*, Die vitale Färbung mit sauren Farbstoffen in ihrer Bedeutung für Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pharmakologie. Biochem. Zeitschr. **80**, 1—142. — [10]) *Michaelis* und *Rona*, Weiteres zur Theorie der Adsorption der Elektrolyte. Die Adsorption der organischen Farbstoffe. Biochem. Zeitschr. **97**, 57. — [11]) *Abelmann* und *Liesegang*, Über die Tiefenwirkung des Trypaflavins. Dermatol. Wochenschr. **67**. — [12]) *Bieling*, Über die experimentelle Chemotherapie des Gasbrandes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **27**, 65. — [13]) *Richet*, Über Wirkungen schwacher Dosen auf physiologische Vorgänge und auf die Gärungen im besonderen. Biochem. Zeitschr. **11**, 273. — [14]) *Biernacki*, Über die Eigenschaft der Antiseptica, die Alkoholgärung zu beschleunigen und über gewisse Abhängigkeit ihrer Kraft von der chemischen Baustruktur, der Fermentmenge und der Vereinigung miteinander. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 112. — [15]) *Schulz*, Zur Lehre von der Arzneiwirkung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **108**.



Über den Einfluß kleiner Mengen Methylalkohols auf den Stickstoffstoffwechsel.

Von

Konrad Rewiger.

(Aus dem pharmakologischen Institut Breslau. [Direktor: Prof. Dr. *Julius Pohl*].)

(*Eingegangen am 23. März 1922.*)

I.

Daß der Eiweißstoffwechsel durch *große* Gaben von Methylalkohol ungünstig beeinflußt und daß die Stickstoffbilanz negativ wird, ist bei der Giftigkeit großer Dosen in Analogie mit dem Äthylalkohol von vornherein sehr wahrscheinlich. Andererseits kann man die Zufuhr sicher so gering bemessen, daß auch bei wiederholter Darreichung keine sinnfälligen Vergiftungserscheinungen zutage treten. Gerade die Wirkung kleiner und kleinster Dosen ist beim Methylalkohol von Bedeutung. Von diesem Gesichtspunkt aus ist es bedeutsam, daß einerseits *Fellenberg*[1]) vor einigen Jahren gezeigt hat, daß Methylalkohol qualitativ in fast allen alkoholischen Getränken nachzuweisen ist, daß andererseits *von Lippmann*[2]) festgestellt hat, daß aus den in dem Gärgut in mehr oder minder großen Mengen vorhandenen Pectinsubstanzen immer bei der Gärung Methylalkohol entsteht. Jüngst erst ist ferner durch *Pohl*[3]) erwiesen worden, daß wiederholt gereichte kleinste Gaben von Methylalkohol zu einer Retention desselben führen. Während die schweren Sinnesstörungen — die zentralen Phänomene — nach Methylalkoholdarreichung genau festgestellt sind, hat man sich mit den Stoffwechselwirkungen kleinerer Mengen bisher noch gar nicht beschäftigt. Diese Lücke auszufüllen und speziell einen Vergleich mit der Wirkung gleicher Mengen von Äthylalkohol herzustellen, habe ich auf Veranlassung von Herrn Geh. Rat *Pohl* unternommen; anschließend führte ich noch entsprechende Versuche mit *Amylalkohol*, dem Hauptbestandteil des Fusels, aus.

Die Wirkung, die der *Äthyl*alkohol in Beziehung auf den Eiweißstoffwechsel hat, läßt sich in zwei verschiedene Arten trennen: in die Wirkung a) großer und b) kleiner Gaben. Nach *Miura*[4]) ist nach großen Dosen ein deutlicher Eiweißzerfall nachweisbar. Über den Einfluß kleiner Mengen bestanden in früherer Zeit zwei Meinungen. *Rose-*



mann[5]) verfocht anfangs die Anschauung, daß der Äthylalkohol ein Eiweißgift sei, d. h. daß nach seiner Verabreichung der Gesamtstickstoff in Harn und Kot ansteige. *Rosenfeld*[6]), *Neumann*[7]), *Chotzen*[8]) u. a.[9]) traten dieser Ansicht entschieden entgegen, indem sie sagten, der Äthylalkohol wirke sowohl im Zulageversuch als auch im Ersatzversuch eiweißsparend. In letzterer Richtung allerdings erst, nachdem eine gewisse Gewöhnung an den Alkohol eingetreten sei. *Rosemann* stellte dann in mehreren Selbstversuchen[10]) ebenfalls eine Eiweißsparung, wenn auch in geringem Maße, fest. All die erwähnten Versuche wurden am Menschen mit nicht toxischen Dosen angestellt, die mehrmals am Tage und mehrere Tage lang gereicht wurden. Das Endurteil, das *Rosemann* in seiner kritischen Betrachtung[10]) 1901 gefällt hat, wurde dann 1910 von *Mendel* und *Hilditsch*[11]) bestätigt, die zu folgendem Schluß gelangten: „Bei Verabfolgen von Äthylalkohol zeigt die Ausnützung der Nahrung keine Störung, mäßige Dosen wirken eiweißsparend.“ Die beiden letzten Autoren stellten Versuche mit Hunden an, ebenso wie *Munk*[12]), und fanden wie dieser, daß auch bei Tieren kleinere Gaben von Alkohol, die nur eine erregende, keine betäubende Wirkung ausüben, den Eiweißzerfall verringern.

II. Versuche an Hunden.

Unsere Versuche an Menschen anzustellen, hielten wir nicht für erlaubt, da die individuelle Empfindlichkeit gegen Methylalkohol sehr verschieden groß ist und man daher nicht mit Sicherheit voraussagen kann, daß die in meinen Versuchen immerhin benötigte Menge von einigen Grammen nicht doch schädlich wirken würde. Es blieben also nur Hunde zum Versuche übrig, und zwar waren „nicht toxische“, d. h. keine akuten Vergiftungserscheinungen auslösende Dosen anzuwenden. Diese Mengen sind natürlich nicht ganz genau anzugeben. Trotzdem aber, wie z. B. aus den Versuchen von *Asser*[13]) zu entnehmen ist, selbst ca. 3,0 ccm pro Kilo von den Tieren ohne sichtbare Schädigung vertragen werden, blieb ich noch weit unter dieser Dosis und gab nur 1,5 bis höchstens 2,5 ccm pro Kilo mit der 10fachen Menge Wasser verdünnt durch Schlundsonde. Die Versuche wurden nur verwertet, wenn die Tiere nach der Alkoholzufuhr nicht benommen waren.

Die Versuche wurden z. T. an männlichen, z. T. an weiblichen zum Katheterisieren durch Kolpotomie vorbereiteten Hunden angestellt. Bei den letzteren wurden die Tagesmengen durch Katheterisieren abgegrenzt, bei den ersteren begnügte ich mich mit der Feststellung des N-Gehaltes in dem jeweils in 24 Stunden spontan entleerten, in verdünnter H_2SO_4 aufgefangenen Harn. Die dabei unvermeidlichen kleinen Unregelmäßigkeiten spielen, wie die Tabellen zeigen, keine Rolle. Der Stickstoff wurde nach *Kjeldahl* bestimmt.

In den meisten Versuchen waren die Tiere durch längere Fütterung mit der gleichen Nahrung dahin gebracht, *im Harn* täglich annähernd die gleiche Menge Stickstoff auszuscheiden. Kotbestimmungen in diesen Versuchen zu machen, erübrigte sich im Hinblick auf den Zweck meiner Untersuchungen; denn eine Beeinflussung des N-Stoffwechsels mußte sich im Harne nachweisen lassen. Die Nahrung bestand in Versuch 1, 2, 3 und 6 aus: 250 g Kartoffeln, 75 g Mehl und 10 g Schweineschmalz. In Versuch 4 wurde wegen des geringeren Gewichtes des Tieres 100 g Kartoffeln, 50 g Mehl und 10 g Schweineschmalz und in Versuch 5 100 g Kartoffeln, 75 g Mehl und 10 g Schweineschmalz gegeben; das Körpergewicht blieb dabei annähernd konstant. — Ein Versuch wurde an einem Hungerhund angestellt.

Die *Methyl*alkoholwirkung, quoad N-Ausscheidung, bei obiger N-armer Nahrung zeigen folgende Versuche:

Versuch 1 (Hündin).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichungen	Nahrung	Bemerk.
18. IV.	10 200	645	2,582			
19. IV.	10 200	1025	2,382			
20. IV.	10 200	1135	2,383			
21. IV.	10 300	1080	2,328			
22. IV.	10 300	1035	2,811	15 ccm Methylalkohol auf 150 Wasser	250 g Kart. 75 g Mehl 10 g Fett	Kein Rausch
23. IV.	10 300	1185	3,517			
24. IV.	10 300	1190	3,298			
25. IV.	10 300	1200	3,427			
26. IV.	10 300	995	2,202			
27. IV.	10 300	795	2,531			

Versuch 2 (Hündin).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Ameisensäure	Darreichungen	Nahrung	Bemerk.
30. IV.	10 300	1100	1,971				
1. V.	10 400	1035	1,709	0,00 288	15 ccm Methylalkohol auf 150 Wasser		Kein Rausch
2. V.	10 400	1100	2,340	0,08 759		250 g Kart. 75 g Mehl 10 g Fett	
3. V.	10 400	1100	2,464	0,07 467			
4. V.	10 400	1010	2,375	0,04 122			
5. V.	10 400	905	1,672				

Beiläufig sei zu diesem letzten Versuch bemerkt, daß die von *Pohl* [13a]) beobachtete Ausscheidung des im Organismus zu Ameisensäure oxydierten Methylalkohols nicht gleichen Schritt mit der Steigerung der N-Ausscheidung hält; sie steigt und sinkt vielmehr ganz unabhängig von dieser.



Versuch 3 (Hündin).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichung	Nahrung	Bemerkung
8. VII.	10100	835	2,501			
9. VII.	10300	810	2,540			
10. VII.	10800	630	2,434	20 ccm Methylalkohol auf 150 Wasser	250 g Kart. 75 g Mehl 10 g Fett	
11. VII.	11000	575	2,157			Kein Rausch
12. VII.	11000	900	3,981			
13. VII.	11000	—	—			Harn verloren
14. VII.	11000	770	2,177			
15. VII.	11000	910	2,351			

Versuch 4 (junger männlicher Hund).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichung	Nahrung	Bemerkung
25. VII.	2500	650	0,572			
26. VII.	2600	475	0,532	5 ccm Methylalkohol auf 50 Wasser	100 g Kart. 50 g Mehl 10 g Fett	
27. VII.	2600	475	0,532			Kein Rausch
28. VII.	2600	605	0,711			
29. VII.	2500	470	0,592			

Versuch 5 (männlicher Hund).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichung	Nahrung	Bemerkung
24. VII.	6100	530	1,335			
25. VII.	5900	585	1,195	8 ccm Methylalkohol auf 80 Wasser		
26. VII.	5600	690	1,603		100 g Kart. 75 g Mehl 10 g Fett	
27. VII.	5600	660	1,201			Kein Rausch
28. VII.	5800	550	1,309			
29. VII.	6000	575	1,127			
30. VII.	6000	590	1,189			

Zum Vergleich führe ich den entsprechenden Versuch mit *Äthyl*alkohol an:

Versuch 6 (Hündin).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichung	Nahrung	Bemerkung
25. IV.	10300	995	2,202			
26. IV.	10300	795	2,531	15 ccm Äthylalkohol auf 150 Wasser		
27. IV.	10300	945	1,652		250 g Kart. 75 g Mehl 10 g Fett	
28. IV.	10300	895	1,503			Kein Rausch
29. IV.	10300	1090	1,800			
30. IV.	10300	1100	1,971			
1. V.	10400	1035	1,709			



Weniger deutlich, aber doch zu Ungunsten des Methylalkohols, verhielten sich die N-Werte bei Zufuhr der beiden Alkohole bei absolutem Hunger.

Versuch 7. Hündin von 7500 g wird am 15. X. auf Hunger gesetzt und zeigt nach 3 Tagen folgende Daten:

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N im Harn g	Bemerkungen
19. X.	7100	75	3,066	
20. X.	7000	65	2,721	
21. X.	7000	65	2,537	15 ccm Methylalkohol auf 150. Kein Rausch
22. X.	6900	115	2,908	
23. X.	6800	90	2,856	
24. X.	6600	96	3,503	
25. X.	6500	90	3,276	

Wieder zum Vergleich den Äthylalkoholversuch:

Versuch 8. Hündin von 7500 g wird am 12. XI. auf Hunger gesetzt und zeigt nach 2 Tagen folgende Daten:

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N im Harn g	Bemerkungen
15. XI.	6000	55	1,367	
16. XI.	5800	50	1,717	
17. XI.	5700	50	1,726	
18. XI.	5500	90	2,087	15 ccm Äthylalkohol auf 150. Kein Rausch
19. XI.	5500	100	2,150	
20. XI.	5400	50	1,667	
21. XI.	5300	60	2,044	
22. XI.	5200	40	1,768	

Die Differenz beträgt —0,33 beim Methylalkohol, —0,22 beim Äthylalkohol in den 5 der Alkoholaufnahme folgenden Tagen.

Nun ist aus entsprechenden Versuchen mit Äthylalkohol aus der Literatur bekannt, daß die Stoffwechselwirkungen des Äthylalkohols durch die *Art der Ernährung* sehr stark beeinflußt werden und daß durch überreichliche Zufuhr eiweiß- und kalorienreicher Nahrung selbst toxische Dosen, unschädlich gemacht werden. Es war also immerhin auffallend, daß beim Methylalkohol kein Unterschied in dem Verhalten des hungernden und des gefütterten Tieres vorhanden sein sollte. Tatsächlich waren aber unsere Hunde trotz der Fütterung und des

gleichbleibenden Körpergewichts nicht im *Stickstoff*gleichgewicht. Nach *König* enthalten

250 g	Kartoffeln	0,755 g N
10 g	Schweineschmalz	0,050 g N
75 g	Roggenmehl	0,067 g N
	=	0,872 g N

Den so zugeführten 0,872 g N steht eine Ausfuhr von 1,7—2,5 g N. gegenüber; die Tiere waren also, wenigstens in bezug auf den N-Stoffwechsel, Hungerhunde, so daß es erklärlich ist, weswegen wir das gleiche Resultat wie bei vollständigem Hunger erhalten haben. Daß wirklich die Nahrung auch beim *Methyl*alkohol unter unseren Versuchsbedingungen eine wesentliche Rolle spielt, lehrt ein Versuch mit reichlicher Zufuhr von stickstoffreicher Nahrung.

Versuch 9 (Hund [männlich]).

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Darreichung	Nahrung	Bemerkung
28. VII.	16700	930	14,340	25 ccm Methylalkohol im Futter	375 g Fleischkonserven + 500 ccm Wasser N-Gehalt 16,8 g	
29. VII.	15400	740	14,193			Harn von 2 Tagen
30. VII.	15500	740	14,193			
31. VII.	15500	880	16,016			
1. VIII.	15700	865	13,926			
2. VIII.	15700	810	15,082			
3. VIII.	15500	800	15,456			
4. VIII.	15600	660	14,414			
5. VIII.	15600	600	15,288			

Hier also war zum mindesten keine Schädigung durch den Methylalkohol zu erkennen; im Gegenteil die N-Ausscheidungskurve verlief ungefähr ebenso wie die in den Versuchen mit Äthylalkohol.

Wie Versuch 4 zeigt, ist die schädigende Wirkung des Methylalkohols bei jungen Tieren deutlicher ausgesprochen. Hier bekam das Tier in der Nahrung etwa 0,4 g N, so daß bei einer Ausscheidung von etwas über 0,5 g das Defizit nicht so groß wie bei den anderen Tieren war; trotzdem stieg die N-Ausscheidung nach Eingabe von 5 ccm Methylalkohol erheblich an.

Mit *Amyl*alkohol (käuflichem Gärungsamylalkohol, *Kahlbaum*) habe ich zwei Versuche am vollkommen hungernden Tiere angestellt. Nach der Eingabe von 2,0 ccm Amylalkohol in 100 ccm Wasser suspendiert war kein deutlicher Einfluß zu sehen.



Versuch 10 (Hündin von 7500 g wird am 24. XII. auf Hunger gesetzt und zeigt folgende Daten:

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. im Harn g	Bemerkungen
27. XII.	6600	285	3,262	
28. XII.	6200	105	2,184	
29. XII.	5900	75	2,422	2 ccm Amylalk. in Wasser durch Magensonde
30. XII.	5800	160	2,800	Keinen Rausch
31. XII.	5600	112	2,618	
1. I.	5200	134	2,674	
2. I.	5000	82	2,968	

Sehr deutlich aber war die Wirkung sichtbar, wenn man die Dosis auf 5,0 ccm in 100 Wasser für ein 9 Kilo schweres Tier heraufsetzte.

Versuch 11. Hündin von 9900 g wird am 20. II. auf Hunger gesetzt und zeigt folgende Daten:

Datum	Gewicht g	Harnmenge g	Gesamt-N. m Harn g	Bemerkungen
23. II.	9000	110	3,17	
24. II.	8900	125	3,024	
25. II.	8600	95	2,94	5 ccm Amylalk. in 100 Wasser etwas benommen.
26. II.	8400	110	3,948	Normal
27. II.	8200	90	2,702	
28. II.	8000	80	3,542	

Das Ergebnis der Methylalkoholzufuhr war beim Carnivoren, wie ausgeführt, eindeutig, stets war eine Schädigung des N-Stoffwechsels erkennbar.

III. Versuche an Ratten.

Zur Ergänzung habe ich noch einige Versuche an Pflanzenfressern (zahmen Ratten) angestellt. Die Stoffwechselversuche an diesen Tieren sind technisch nicht einfach und auch in ihren Resultaten nicht ganz einwandsfrei. Immerhin ließen sich unter Beobachtung der Vorschriften von *Gregersen*[14]) und *Henriques* und *Hansen*[15]) brauchbare Ergebnisse erzielen. Zu den Versuchen wurden zahme, weiße und gefleckte Ratten benutzt und zwar Männchen, da nach *Gregersen* (l. c.) nur männliche Ratten zu Stoffwechselversuchen geeignet sind, bei denen sich der Penis vorn unter dem Bauch befindet und aus der Haarbekleidung ziemlich hervorspringt, so daß die letztere während des Urinierens nicht benetzt wird. Daß Urin und Kot jedesmal vollständig entleert wird, wird dadurch erreicht, daß man das Tier mit einer Pinzette an



der Schwanzwurzel faßt, mit einer anderen den Kopf fixiert und den Körper langzieht. Sonst wurden die Vorschriften von *Henriques* und *Hansen* (l. c.) innegehalten. (Auffangen des Harns in Säure, Ausspülen der Käfige, Verdünnen des Harns und Bestimmung des N im feuchten Gesamtkot.) Benutzt wurden kleine Käfige mit Harnabfluß, in denen die Ratten auf dichten Drahtnetzen saßen, so daß der Kot nicht in den Harn gelangen konnte. Harn und Kot wurden der schweren Abgrenzbarkeit wegen zu zwei Tagesportionen vereinigt und in ihnen der Gesamtstickstoff nach *Kjeldahl* bestimmt.

Gefüttert wurden die Tiere täglich mit 15 g Muskelfleisch und 2 g dunklem Roggenbrot (ohne Rinde); die Stickstoffzufuhr in einer 2tägigen Periode betrug 1,223 g. Die Nahrung — Fleisch und Brot — wurde im ganzen eingekauft, über Eis aufbewahrt und der N-Gehalt in zwei Doppelanalysen bestimmt. Täglich einmal wurde Fleisch und Brot genau abgewogen, das Brot in das gehackte Fleisch eingewickelt, nochmals gewogen, und die so gebildete Kugel in einem Porzellanschälchen den Tieren vorgesetzt. Da sie täglich nur einmal gefüttert wurden, fraßen sie immer die Portion auf einmal auf. Sonderbar erscheint nur, daß bei der gleichmäßigen und sehr reichlichen Ernährung, bei der die N-Bilanz andauernd deutlich positiv war, das Gewicht in relativ weiten Grenzen schwankte. Die Dosis Methylalkohol wurde bei dem ziemlich gleichen Gewicht der Ratten für alle auf 0,6 ccm in zehnfacher Verdünnung mit Wasser bemessen und mittels Schlundsonde in den Magen gebracht. Die Ratten waren danach etwa 2 Stunden etwas benommen, taumelten; nach dieser Zeit aber schienen sie wieder völlig normal; ja sie fraßen ihre tägliche Ration auf einmal auf. Obwohl nun die einmalige Gabe von 0,6 ccm Methylalkohol für so kleine Tiere, wie Ratten sicherlich nicht indifferent ist, wie ja auch die leichte Narkose beweist — *Sollmann*[16]) verwandte bei seinen Versuchen für chronische Vergiftung an zahmen Ratten 3,4 ccm einer 5 proz. Methylalkohollösung pro Kilo (!) Tier, das wäre also eine 35fach schwächere Dosis als die von mir angewandte — traten keine Störungen im N-Stoffwechsel zutage. Die Stoffwechselbilanz blieb wie vorher positiv, vielleicht sogar etwas stärker. Ratten scheinen also auch bei Methylalkohol — wie bei anderen Versuchen, z. B. mit Chininderivaten — in der Stoffwechselbilanz das Gegenteil zu zeigen von dem, was man bei größeren Tieren beobachtet hat. So teilt *K. Schroeder*[17]) folgendes mit: „Es gelang nicht, durch Eingabe von Chininderivaten den N-Stoffwechsel der Ratten zu beeinflussen, sogar nicht bei Mengen, die, wie man vermuten muß, nahe an den toxischen Dosen liegen. Die an diesen Tieren gewonnenen Resultate stehen im stärksten Gegensatz zu gleichartigen Stoffwechselversuchen speziell an Hund und Mensch. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß

diese Nichtübereinstimmung mit dem relativ größeren Stoffumsatz bei kleineren Tieren in Verbindung steht."

Weiße Ratte (männlich). 144,2 g.

Datum	Gewicht g	N im Harn g	N im Kot g	Ges.-N g	N-Zufuhr g	Bilanz	Bemerkungen
19./20. X.	144,2	1,022	0,074	1,096	1,223	+0,13	
21./22. X.	123,0	1,019	0,055	1,075	1,223	+0,15	
23./24. X.	125,0	1,066	0,020	1,087	1'223	+0,13	0,6 ccm Methylalk.: 6,0 verd. per Sonde; leicht benomm.
25./26. X.	135,0	0,868	0,025	0,893	1,223	+0,33	Normal
27./28. X.	120,0	0,828	0,023	0,853	1,223	+0,37	
29./30. X.	116,0	1,187	0,021	1,209	1,223	−0,01	

Scheckige Ratte (männlich). 129,0 g.

Datum	Gewicht g	N im Harn g	N im Kot g	Ges.-N g	N-Zufuhr g	Bilanz	Bemerkungen
19./20. X.	129,0	0,916	0,016	0,931	1,223	+0,29	
21./22. X.	129,0	0,924	0,047	0,047	9,71	+0,25	
23./24. X.	108,2	1,179	0,002	1,181	1,223	+0,04	0,6 ccmMethylalk.: 5,0 verd. per Sonde; leicht benomm.
25./26. X.	117,2	1,067	0,028	1,094	1,223	+0,13	Normal
27./28. X.	108,0	0,750	0,030	0,781	1,223	+0,44	
29./30. X.	105,0	0,921	0,025	0,946	1,223	+0,29	

Zusammenfassung.

Wenn auch eine vollständige Beurteilung des Eiweißstoffwechsels nur aus einer detaillierteren Untersuchung der Sekrete (Schwefel- und Phosphorbestimmung, Kotanalyse) hervorgehen kann, so glaube ich doch, daß meine jetzigen Versuche in ihrer derzeitigen Form folgende Schlüsse gestatten:

1. Einmalige Zufuhr von nicht toxischen Dosen Methylalkohol (höchstens 0,2 ccm pro Körperkilo) macht die Bilanz bei Hunden im N-Gleichgewicht, bei partiellem Hunger, im Gegensatz zum Äthylalkohol, negativ; reichliche Zufuhr von Eiweiß hebt diese Wirkung für diese Dosen auf.

2. Amylalkohol macht ebenfalls die N-Bilanz beim Hungerhunde negativ.

3. Bei zahmen, reichlich genährten Ratten bewirken auch schon toxische Dosen von Methylalkohol keine Vermehrung der N-Ausfuhr.

Die bekannte Gefährdung der Sinnesnerven (Nerv. opticus, nerv. acusticus) durch Methylalkohol im Vergleich zu gleich hohen Gaben Äthylalkohol findet somit in der schädigenden Einwirkung auf den Eiweißstoffwechsel eine Parallele.



Literaturverzeichnis.

[1]) *von Fellenberg*, Über den Nachweis und die Bestimmung des Methylalkohols, sein Vorkommen in den verschiedenen Nahrungsmitteln usw. Biochem. Zeitschr. **85**, 45. — [2]) *von Lippmann*, Über die sogenannte Methylalkoholgärung. Biochem. Zeitschr. **106**, 236ff. 1920. — [3]) *Pohl*, Zur Kenntnis des Methyl- und Isopropylalkoholschicksals. Biochem. Zeitschr. **127**, 66. — [4]) *Miura*, Über die Bedeutung des Alkohols als Eiweißsparer. Zeitschr. f. klin. Med. **20**, 137. 1892. Zitiert nach *Noorden*. — [5]) *Rosemann*, Über die angebliche eiweißsparende Wirkung des Alkohols. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **77**, 422. — [6]) *Rosenfeld*, Der Alkohol als Nahrungsmittel. Allg. med. Zentral-Zeit. 1905, Nr. 2; Maly Jahresberichte 1905, S. 671. — [7]) *Neumann*, Bedeutung des Alkohols als Nahrungsmittel. Arch. f. Hyg. **36**, 1. 1899. — [8]) *Rosenfeld-Chotzen*, Der Alkohol als Nahrungsmittel. Therap. d. Gegenw. 1900. — [9]) *Mogilianski, A. M.*, Der Einfluß des Alkohols auf die Assimilation und den Stoffwechsel des Stickstoffs und die Assimilation der Fette. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. — *Atwater* and *Benedict*, Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. Bulletin Nr. 69 U. S. Departement of agriculture. Office of experiment stations. Washington 1899. *Clopatt, A.*, Über die Wirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel des Menschen. Skand. Archiv f. Physiol. **11**, 354. 1901 (zitiert nach *Rosemann*). *Voit*, Alkohol. Ergebn. d. Physiol. 1902, I. Jahrg., S. 700. *Pringsheim*, Alkohol und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therap. **10**, 275—285. — [10]) *Rosemann*, Der Einfluß des Alkohols auf den Eiweißstoffwechsel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 307. 1901. — [11]) *Mendel, L. B.* and *W. H. Hilditch*, The influence of alkohol upon nitrogenous metabolism in men and animals. Americ. journ. of physiol. **27**, Nr. 1. 1910. — [12]) *Munk*, Über den Einfluß des Alkohols und des Eisens auf den Eiweißzerfall. Maly Jahresberichte 8, 310. 1878. — [13]) *Asser*, Über Änderung der Methylalkoholoxydation durch andere Alkohole. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **15**, 327. — [13a]) *Pohl, J.*, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper. Exp. Pathologie **31**, 281. — [14]) *Gregersen, J. P.*, Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel. Kopenhagen 1911. Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**, 49. 1911. — [15]) *Henriques, V.* und *C. Hansen*, Über Eiweißsynthese im Tierkörper. Kopenhagen 1904. Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 418. 1905. — [16]) *Sollmann, T.*, Studies of chronic intoxications on albino rats. II. Alkohols (ethyl, methyl and „wood") and acetone. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **16**, Nr. 4, S. 291ff. 1920. (Berichte über die gesamte Physiologie **6**, 311.) — [17]) *Schroeder, K.*, Untersuchungen über einige Chininderivate. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 379.



(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *Cl. Pirquet*].)

Über Phlorhizinglykosurie.

Nach Versuchen, die an einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörung angestellt wurden.

III. Mitteilung.

Von

Richard Wagner,
Assistent der Klinik.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtenstein-Spende.)

(Eingegangen am 28. März 1922.)

In früheren Mitteilungen haben wir[1]) über einen Fall berichtet, bei dem eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels aufgedeckt werden konnte, die ihn besonders geeignet machte, um an ihm gewissen prinzipiellen Fragen aus der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels und der Lehre von der Korrelation der Blutdrüsen näherzutreten.

Das 11jährige Mädchen, dessen Krankheitsbild (Lebertumor mit Hypothyreoidismus) wir als *Insuffisance pluriglandulaire* auffaßten, wie wir an anderer Stelle des näheren ausführten, hat nämlich die Eigentümlichkeit, daß *es im Nüchternzustand einen Harn ausscheidet, welcher zuckerfrei ist und viel Ketonkörper enthält, dagegen ex amylo aut ex sacharo völlig acetonfrei wird, dafür aber sehr stark zuckerhaltigen Harn ausscheidet. Dieser Zyklus wiederholt sich mit völliger Regelmäßigkeit im Laufe des Tages. Das Blut erweist sich morgens nüchtern, ca. 14 Stunden nach der letzten Mahlzeit praktisch als zuckerfrei, nimmt aber nach Nahrungsaufnahme extrem hyperglykämische Werte an.* Außer der Frage der Zuckerneubildung, der Zuckerbildung aus Fett, des Adrenalineffektes studierten wir damals in erster Linie die Beziehung der vorliegenden Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zum Diabetes mellitus

[1]) Vgl. 1. *Parnas* und *Wagner*, Biochem. Zeitschr. **127**, 55. 1922; 2. *Wagner* und *Parnas*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, Heft 5/6, S. 361. 1921; 3. *Wagner* und *Parnas*, Med. Klinik 1922, Nr. 5; 4. *Wagner*, Sitzungen d. Gesellschaft f. inn. Med. u. Kinderheilk. Pädiatr. Sektion vom 20. I., 10. II. und 13. X. 1921; vgl. Wien. med. Wochenschr. Nr. 25, 27 und 45. 1921.



auf Grund der Tatsache, daß der Blutzucker bei Fütterung großer Schilddrüsendosen normale Werte annahm.

Nun eignet sich gerade dieses Individuum ganz besonders zum Studium der Frage, *woher der Zucker bei der Phlorhizinglykosurie stammt*, da wir bei ihm Verhältnisse schaffen können, unter denen das Blut entweder extrem zuckerarm oder extrem zuckerreich ist. Bekanntlich haben sich viele namhafte Forscher mit der Frage nach der Herkunft des Zuckers bei der Phlorhizinglykosurie beschäftigt: Die einen nahmen an, daß der Zucker in der Niere gebildet werde, die anderen, daß die Niere ihre normale Zuckerdichtigkeit einbüße; *Minkowski* hat die bekannte Vehikeltheorie aufgestellt, nach welcher das Phlorhizin, das ja ein Glucosid ist, in der Niere dauernd gespalten wird, wobei sein Zucker ausgeschieden und das freiwerdende Phloretin immer wieder auf Kosten des Blutzuckers zu Phlorhizin aufgebaut wird; das Phloretin würde hier als Vehikel bei der Übertragung von Zucker zwischen Blut und Niere wirken. — Wir wollen auf alle diese Fragen nicht näher eingehen; sie sind in der Fachliteratur oft und ausführlich diskutiert und von *Graham Lusk*[1]) im Jahre 1912 zusammenfassend dargestellt worden. Wir wollen hier nur über unsere eigenen Versuche berichten und die Tatsachen für sich sprechen lassen. Die folgenden Versuche zeigen den Effekt der Phlorhizininjektion teils bei hypoglykämischem, teils bei hyperglykämischem Niveau. Die Versuche sind nicht systematisch, sondern in zeitlicher Reihenfolge geordnet.

Versuch 1. 2. V. 1921. Das Kind erhielt am Vorabend um $17^h\,30'$ ein zuckerreiches Abendessen, daher war das Nüchternblut am 2. V. noch nicht zuckerfrei, wie das bei diesem Kind sonst der Fall ist. Blutzucker immer nach der Methode von *Bertrand-Michaelis*[2]) bestimmt.

$8^h\,00'$ nüchtern, Blutzucker = 0,0745%. Urin zuckerfrei. *Gerhardt*sche Probe positiv.

$8^h\,10'$ 5 mg Phlorhizin subcutan verabreicht.

$8^h\,25'$	12 ccm Urin	Zucker	0	*Fehling*sche Probe.
$8^h\,45'$	12 „ „	„	+++[3])	
$9^h\,15'$	18 „ „	„	+++	
$9^h\,45'$	24 „ „	„	+	
$10^h\,15'$	20 „ „	„	0	

Während der ganzen Versuchsperiode nüchtern (ebenso in allen anderen Versuchen). In dem Mischharn der ganzen Versuchsperiode ist polarimetrisch keine Rechtsdrehung nachweisbar, sondern **0,3%** Linksdrehung. *Gerhardt*sche Probe +++.

[1]) Ergebn. d. Physiol. *Asher* und *Spiro*, 12. Jahrg., S. 315.

[2]) Biochem. Zeitschr. **59**, 166.

[3]) Die Zuckerausscheidung beginnt etwas verspätet im Vergleich zu einem normalen Kontrollkind.

$8^h\,45'$ Blutentnahme auf der Höhe der Zuckerausscheidung, entsprechend 0,5 ccm Blut . . . **0.25** ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

$10^h\,00'$ Blutentnahme; entsprechend 0,5 ccm Blut... 0,13 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

Versuch 2. 4. V. 1921. Das Kind erhielt am Vorabend um $16^h\,30'$ ein zuckerarmes Abendessen, bestehend aus einem leichten Grießbrei, und war bis zur Blutentnahme um 8^h des Versuchstages $15^1/_2$ Stunden nüchtern.

$8^h\,00'$ nüchternBlutentnahme; entsprechend 0,5 ccm Blut... 0,15 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$[1]), außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

$8^h\,05'$ 5 mg Phlorhizin subcutan verabreicht. Urin vor der Injektion zuckerfrei; *Gerhardt*sche Probe positiv.

$8^h\,15'$ Urin zuckerfrei.

$8^h\,30'$	Urin	Spuren von Reduktion	*Fehling*sche Probe.
$8^h\,45'$	„	Zucker +++	
$9^h\,00'$	„	„ +++	
$9^h\,15'$	„	„ ++	
$9^h\,30'$	„	„ +	
$9^h\,45'$	„	„ ±	
$10^h\,00'$	„	zuckerfrei	

Während der ganzen Versuchsperiode nüchtern.

Die Einzelportionen wurden gesammelt, die Gesamtmenge betrug 114 ccm. Im Mischharn war wieder wie in Versuch 1 keine Rechtsdrehung, sondern **0,3**% Linksdrehung nachweisbar.

$9^h\,00'$ Blutentnahme auf der Höhe der Zuckerausscheidung; entsprechend 0,5 ccm Blut ... 0,10 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

Bei einem normalen Kontrollkind werden nach der gleichen Phlorhizindosis und in der gleichen Zeit 0,571 g Zucker ausgeschieden.

Versuch 3. 7. V. 1921. Das Kind bekommt um

$7^h\,30'$ nüchtern 10 g Traubenzucker in Tee per os.

$8^h\,10'$ Blutentnahme; für 0,5 ccm Blut ... 1,64 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), entsprechend **0,145**% Zucker; der Urin ist noch zuckerfrei, *Gerhardt*sche Probe +++. 0,3% Linksdrehung (trotz Hyperglykämie!).

$8^h\,15'$ 6 mg Phlorhizin subcutan verabreicht.

$8^h\,45'$	Urin	Zucker +++	*Fehling*sche Probe.
$9^h\,15'$	„	„ +++	
$9^h\,45'$	„	„ +++	
$10^h\,15'$	„	„ +	
$10^h\,45'$	„	„ 0	

Während der ganzen Versuchsperiode nüchtern.

Der Mischharn aus den Einzelportionen = 196 ccm ergibt 0,3% Rechtsdrehung = **0,59** g Dextrose.

$9^h\,15'$ Blutentnahme; für 0,5 ccm Blut ... 1,32 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), entsprechend **0,125**% Zucker.

$11^h\,00'$ Blutentnahme; für 0,5 ccm Blut ... 0,80 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), entsprechend **0,0925**% Zucker.

Versuch 4. 22. V. 1921. Am Abend des 21. V. um $16^h\,30'$ erhielt das Kind ein zuckerarmes Abendessen, bestehend aus Grießbrei. Bis zur Blutentnahme um $7^h\,55'$ blieb es nüchtern.

[1]) $\mu = 0{,}92$.

7^h 55′ Blutentnahme, entsprechend 0,5 ccm Blut ... 0,5 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ [1]), außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

8^h 05′ 7 mg Phlorhizin subcutan verabreicht. Urin vor der Injektion zuckerfrei; *Gerhardt*sche Probe positiv.

8^h 20′	Urin . . . . . . Spuren von Reduktion		*Fehling*sche Probe.
8^h 40′	„ . . . . Zucker	+++	
9^h 00′	„ . . . . „	+++	
9^h 30′	„ . . . . „	++	
10^h 00′	„ . . . . zuckerfrei		

In dem Mischharn der Versuchsperiode — 104 ccm — 0,3% Linksdrehung. Hierauf wurde dieser Mischharn vergoren; nach Vergärung 1,0% Linksdrehung, woraus sich eine Zuckerausscheidung von 0,73 g Dextrose während des ganzen Versuches berechnet.

8^h 55′ Blutentnahme: Entsprechend 0,5 ccm Blut ... 0,12 ccm$^n/_{100}$ $KMnO_4$, außerhalb der Tabelle (< 0,02%).

Vor der Phlorhizininjektion enthielt der Urin 3,71% präformiertes Aceton und Aceton aus Acetessigsäure und 6,81% β-Oxybuttersäure.

Nach der Injektion 3,71% präformiertes Aceton und Aceton aus Acetessigsäure und 9,6% β Oxybuttersäure.

Versuch 5. 17. X. 1921. Das Kind erhielt am Vorabend um 16^h 30′ ein zuckerarmes Abendessen; dennoch war das Blut am nächsten Morgen hyperglykämisch ebenso wie im Versuche 6 am 19. X. 1921. Das Kind war damals gerade in einer Periode, in der der aglykämische Wert auch bei wiederholter Untersuchung nur hier und da gefunden werden konnte. Erst in einem späteren Zeitpunkt trat er wieder regelmäßig in Erscheinung.

7^h 55′ Nüchtern-Blutentnahme. Für 0,5 ccm Blut ... 1,84 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ = 1,60 (korrig.), entsprechend 0,152% Zucker, im Urin sind Spuren von Zucker nachweisbar.

8^h 00′ 10 mg Phlorhizin subcutan verabreicht.

Bis 10^h 15′ a. m. werden 170 ccm Urin gesammelt, der 0,4% Linksdrehung ergibt, nach 24stündiger Vergärung zeigt der Urin 0,7% Linksdrehung, woraus sich eine Zuckerausscheidung von 0,51 g Dextrose berechnet. Die Gesamtacetonausscheidung beträgt 0,221%.

Versuch 6. 19. X. 1921. Versuchsbedingungen wie im Versuch 5.

7^h 55′ Nüchtern-Blutentnahme. Für 0,5 ccm Blut ... 1,56 ccm $^n/_{100}$ $KMnO_4$ = 1,36 (korr.), entsprechend 0,135% Zucker, im Urin Spuren von Zucker nachweisbar.

8^h 00′ 10 mg Phlorhizin subcutan.

Bis 10^h 00′ a. m. werden 136 ccm Urin gesammelt, der keine Drehung ergibt; nach 24stündiger Vergärung ergibt der Urin 0.5% Linksdrehung, woraus sich eine Zuckerausscheidung von 0,68 g Dextrose berechnet. Acetonausscheidung = 0,182%.

Aus diesen sechs Versuchen geht eindeutig hervor, *daß die Größe der Zuckerausscheidung nach Phlorhizininjektion bei diesem Individuum vollkommen unabhängig ist von der Höhe des Blutzuckerniveaus, d. h. ob man bei hyperglykämischem, hypoglykämischem oder sogar fast aglykämischem Niveau injiziert, immer bekommt man annähernd die*

1) μ = 0,92.



gleiche Zuckerausscheidung; auch die Menge des injizierten Phlorhizins nimmt keinen wesentlichen Einfluß auf die Größe der Zuckerausscheidung.

Die Zuckerausscheidung ist sogar, wenn man überhaupt auf so geringe Unterschiede Wert legen möchte, bei aglykämischem Niveau in Versuch 4 größer als in den Versuchen bei hyperglykämischem Niveau.

Wir können aus unseren Versuchen noch eine weitere, höchst bemerkenswerte Tatsache hervorheben. In den Phlorhizinversuchen bei hyperglykämischem Niveau findet immer ein deutliches Sinken des Blutzuckers statt und dennoch ist die Größe der Zuckerausscheidung im Harn davon unabhängig. *Es scheint also tatsächlich der Angriffspunkt der Phlorhizinglykosurie in der Niere gelegen zu sein.* A priori wäre anzunehmen, daß, wenn das Phlorhizin die Nierengefäße einfach nur durchlässiger für den Zucker machen würde, die ausgeschiedene Zuckermenge in erster Linie von der Menge des im Blute zur Verfügung stehenden Zuckers abhängig sein müßte. Nach unseren Versuchen scheint aber in erster Linie die durch das Phlorhizin gesetzte Zustandsänderung in der Niere maßgebend zu sein für die Größe der Zuckerausscheidung, und diese Zustandsänderung in der Niere allein scheint trotz verschieden großen Angebots vom Blute aus die Menge des ausgeschiedenen Zuckers zu diktieren. Es bleibt nun noch die Frage zu beantworten: Was geschieht mit dem Zucker, der im Blute verschwindet, und dessen Verschwinden wir an dem Sinken des Blutzuckerspiegels erkennen können? Nach dem mächtigen Anschwellen der Acetonkörperausscheidung in dem Phlorhizinversuch bei hypoglykämischem Niveau (Versuch 4) müssen wir schließen, daß es sich um einen Mehrverbrauch von Zucker in den Geweben handelt. Die oben entwickelte Auffassung der direkten Nierenwirkung des Phlorhizins steht im Einklang mit den schönen Versuchen von *Zuntz*[1]) aus dem Jahre 1895, welcher als erster zeigen konnte, daß beim Hunde Phlorhizin eine unmittelbare Wirkung auf die Nieren besitze. „Eine Injektion von nur 4 mg Phlorhizin in die Nierenarterie kann auf der Seite der Injektion innerhalb 5 Min. eine Zuckerausscheidung im Betrage von 0,1 g in einem Zeitraum von 5 Min. hervorrufen, und nach einer halben Stunde können beide Nieren in 5 Min. je eine Menge von 0,1 g Traubenzucker ausscheiden.“ *Zuntz* erklärt diese Versuche dahin, daß die Nierenzellen unter dem Einfluß des Phlorhizins eine Veränderung erleiden, die sie die Dextrose aus dem Blute an sich ziehen läßt, und auch daß das Phlorhizin auf die sezernierende Tätigkeit der Zellen wirkt, indem es sie zur Ausscheidung von Traubenzucker veranlaßt. Diese Veränderung der Nierenzellen ist nun in unserem Falle unter beiden Versuchsbedingungen (Hyper- und Hypoglykämie) die gleiche und die Zuckermenge, die bei hypoglykämischem Niveau im Blute kreist und

¹) Arch. f. Physiol. 1895, S. 570.

in den Urin übertritt, gerade eben noch so groß wie die, die bei hyperglykämischem Niveau übertritt. Den begrenzenden Faktor stellt also hier nur der Grad der Nierenveränderung und nicht die im Blute kreisende Zuckermenge dar. Unser Kind verhält sich dem Phlorhizin gegenüber ganz ähnlich wie ein Tier mit *Eck*scher Fistel.

Auf Grund der Versuche von *Zuntz* hat schon *Lusk* berechnet, daß die früher erwähnte „Vehikeltheorie“ von *Minkowski* nicht zu Recht bestehen kann. Auch unsere sechs Versuche sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß *das im Blutstrom kreisende Phlorhizin auf die cellulären Elemente der Niere einwirkt und sie zur Zuckersekretion anregt*, einen Gedanken, den namentlich *Lusk* vertritt. Trotz der Eindeutigkeit unserer Versuchsresultate bietet die Vorstellung einige Schwierigkeit, daß es im Organismus ein Filter geben kann, bei dem die Konzentration des Filtrats von der Konzentration der filtrierten Lösung unabhängig ist.



(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen [Direktor: Prof. *Stich*].)

Experimentelle Innervationsstörungen am Magen und Darm.

Von
Priv.-Doz. Dr. **Walter Koennecke,**
Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 23. März 1922.)

Der komplizierte Mechanismus der Magen-Darmfunktion wird von drei Nervensystemen reguliert: dem *Vagussystem* (parasympathisches System), dem *Sympathicussystem* und den *Wandnervengeflechten* (Juxta- und Intramuralsystem). Die Gesamtheit dieser vom Willen unabhängigen Nerven fällt unter den Begriff des *vegetativen Nervensystems.*

In zahlreichen Arbeiten ist von *Langley*, *Magnus*, *L. R. Müller* und anderen die Anatomie und Physiologie dieses Gebietes behandelt, ohne daß volle Klarheit erzielt wäre. Die Pathologie der vegetativen Nerven liegt noch größtenteils im Dunkel. Es beginnt sich jedoch immer mehr die Erkenntnis Bahn zu brechen, daß die vegetativen Nerven bei den Erkrankungen unserer inneren Organe eine größere Rolle spielen, als man bisher glaubte. Das ist natürlich. Je mehr wir die hohe Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die normale Funktion der inneren Organe kennen lernen, um so mehr müssen wir auch seine Bedeutung für ihre Dysfunktion zugeben.

So selbstverständlich es uns scheint, bei Funktionsausfall oder Funktionsstörungen von seiten der dem Willen unterworfenen Teile des Körpers unser Augenmerk auf die Innervation dieses Gebietes zu richten und diese bei Operationen sorgfältig in Rechnung zu ziehen, so wenig sind wir gewohnt besonders bei Erkrankungen der Bauchorgane nach einer fehlerhaften Innervation zu suchen oder bei Operationen an ihnen an die Nervenversorgung auch nur zu denken. Trotzdem erscheint die Frage berechtigt, ob die Innervationsverhältnisse für die Pathologie von Magen und Darm nicht die gleiche Bedeutung haben können wie für die des Herzens, über die man schon sehr viel mehr weiß.

Man kann den Einfluß eines Nerven, abgesehen von pharmakologischen Methoden, experimentell feststellen, indem man ihn reizt, oder indem man ihn ausschaltet. Die in der Literatur niedergelegten Ergebnisse dieser experimentellen Innervationsstörungen sind teilweise recht

widersprechend. Ich habe mich in meinen Versuchen vorwiegend mit der *Nervenausschaltung* befaßt, da dadurch am besten sowohl das Studium der Frühstörungen als das der Dauerstörungen möglich war. Auf die *Dauerstörungen* nach Ausfall eines Nerven kam es mir besonders an, da die meisten Arbeiten der Literatur nur die sofort oder sehr bald nach dem Eingriff auftretenden Veränderungen behandeln.

Die Innervation der vom Willen unabhängigen Organe ist in vielen Punkten grundsätzlich verschieden von der willkürlichen Innervation. Genaue Kenntnis der Eigenart des vegetativen Nervensystems ist die Voraussetzung für die Beurteilung von Innervationsstörungen.

Ein gemeinsames Charakteristicum für die langen vegetativen Nerven ist, daß sie nicht direkt zum Erfolgsorgan ziehen, sondern in ihrem Verlauf mindestens einmal durch *eingeschaltete Ganglienzellen* unterbrochen werden. Charakteristisch ist ferner, wenigstens für Magen und Darm, der *Antagonismus* zwischen sympathischem und parasympathischem System. Überall da, wo das eine anregend wirkt, wirkt das andere hemmend und umgekehrt.

Entwicklungsgeschichtlich ist es begründet, daß die inneren Organe eine *bilaterale* (doppelte) *Innervation* haben. Es entspricht also zum Beispiel keineswegs eine Unterbrechung des rechten Splanchnicus einer Innervationsstörung in der rechten Bauchseite. Da ferner sowohl die Grenzstränge ihre Fasern durch Verbindungsbrücken austauschen als auch die Vagi zahlreiche Anastomosen aufweisen, so bedingt auch aus diesem Grunde der Ausfall einer Seite keine nachweisbaren funktionellen Störungen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen cerebrospinalen und vegetativen Nerven liegt ferner darin, daß es sich bei letzteren nicht um den Wechsel von Ruhezuständen und plötzlicher etwa durch einen Willensimpuls ausgelöster Innervation handelt, sondern um *Schwankungen des Innervationstonus*, für den es unter physiologischen Bedingungen keinen Ruhezustand gibt. Ein Impuls wirkt ferner nie allein auf ein System, sondern es gilt hier das von *Basch* aufgestellte Gesetz der *gekreuzten Innervation*, nach dem die Erregung des einen Systems zugleich die Hemmung der Antagonisten bedingt. *L. R. Müller* hat den anschaulichen Vergleich mit den beiden Schalen einer Wage gebraucht. Steigt der Tonus im sympathischen Gebiet, so fällt der im parasympathischen und umgekehrt. Treffen beide Bahnen gleich starke Impulse, so bleibt das Gleichgewicht bestehen. Eine dauernde, nur auf ein System beschränkte Tonussteigerung (Vagotonie, *Eppinger* und *Heß*) ist nach neueren Untersuchungen abzulehnen. Wohl aber gibt es Menschen mit besonders starken Tonusschwankungen. In dem obigen Vergleich würde das besonders großen Ausschlägen der Schalen der Wage entsprechen. Sympathisches und parasympathisches System befinden sich hier in einem



labilen Gleichgewicht (Disharmonie im vegetativen Nervensystem, *v. Bergmann*).

Eine Illustration zu dem Einfluß einer Innervationsänderung vegetativer Bezirke auf den Tonus des ganzen vegetativen Nervensystems geben die Untersuchungen von *Thies*, der feststellen konnte, daß sich bei abdominalen Erkrankungen vielfach eine Differenz oder abnorme Erweiterung und Verengerung von Pupillen und Lidspalten findet.

Die Hauptschwierigkeit für die experimentelle Erforschung des Einflusses der langen vegetativen Nerven liegt aber in der *Autonomie der inneren Organe.* Wie das Herz in Ringerscher Lösung außerhalb des Körpers weiter zu schlagen vermag, so arbeitet auch im Experiment der Darm, der von allen von außen an ihn herantretenden Nerven befreit ist, weiter. Der Reflex zur Verdauung und Weiterbeförderung der Ingesta wird in der Wand von Magen und Darm geschlossen und steht allein unter der Herrschaft der Wandnervengeflechte. Sympathische und parasympathische Nerven stellen nur die Verbindung dieser selbständigen Wandnervengeflechte mit dem Zentralnervensystem dar.

Schließlich stehen die vegetativen Nerven beständig unter dem Einfluß der *endokrinen Drüsen*, deren Produkte eine gegensätzliche Wirkung haben und sich gewissermaßen im Gleichgewicht halten.

Durch die *engen nervösen Zusammenhänge der inneren Organe untereinander*, zu denen die gegenseitige Beeinflussung durch *Hormonwirkung* kommt, durch die *Beziehungen zum Zentralnervensystem*, zu den *Drüsen innerer Sekretion* und zu konstitutionellen Momenten wird die Schwierigkeit der Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems verständlich.

Die *Versorgung des Magen-Darmkanals mit Nerven*, die von außen an ihn herantreten, ist so *reichlich*, daß man schon aus diesem Umstande den Schluß ziehen muß: Trotz der weitgehenden Autonomie der inneren Organe *können die extraintestinalen Nerven für die Funktion von Magen und Darm nicht unwichtig sein.*

Wandnervengeflechte.

Das System, das die Selbständigkeit des Magen-Darmkanals gewährleistet, ist voranzustellen, denn die langen Nervenbahnen wirken auf Magen und Darm nur durch Vermittlung der Wandnervengeflechte. Das *intra- und juxtamurale System* faßt die an und in den Wandungen der Hohlorgane befindlichen Nervengeflechte und Ganglienzellen zusammen. *Langley* nennt dieses System das Entericsystem, *Heubner* das viscerale. Am Magen und Darm würden also im wesentlichen der *Auerbach*sche (Plexus myentericus) und *Meißner*sche Plexus (Plexus submucosus) unter diesen Begriff fallen. *v. Openchowsky* hat außerdem noch Ganglienzellen im kardialen Teil des Magens nachgewiesen, die



subserös liegen, radiär angeordnet sind und mit Vagus- und Sympathicusfasern in Verbindung treten.

Der *Plexus myentericus* (*Auerbach*) ist zwischen die äußere Längs- und die innere Ringmuskelschicht von Magen und Darm eingelagert. Beim Abziehen der äußeren Längsmuskelschicht des Darmes, das bei Katzen leicht gelingen soll, bleibt der Plexus myentericus an der Längsmuskelschicht haften. Die Ganglienzellen des Plexus myentericus sind außerordentlich zahlreich und lassen nach Untersuchungen von *L. R. Müller* zwei Typen unterscheiden, wie überhaupt die Ganglienzellen des sympathischen Systems histologisch zahlreiche Differenzierungen sowohl ihrer Form wie ihrer Dentriten zulassen. Die eine Gruppe dieser Ganglienzellen des Plexus myentericus ist der Muskelschicht eng angelagert und gibt an sie Fortsätze ab, während die andere sich mehr frei in der Richtung zwischen den beiden Muskellagern findet. Die Ganglienzellen sind durch ein dichtes Netz von Verbindungsfasern miteinander verknüpft. *Perman* konnte mit seiner Methode feststellen, daß der Plexus myentericus des Magens an der Kardia längs der Curvatura minor und in dem distalen Gebiet des Magens viel kräftiger entwickelt ist als in der übrigen Magenwand. *Keith* hat am Magen eines Foetus und an Tiermägen im *Auerbach*schen Plexus nicht bloß ein aus Nervenzellen und Fasern zusammengesetztes Gewebe gefunden, sondern reichlich daneben ein drittes Element, sogenannte *verästelte intermediäre Zellen*, die zusammenzuhängen scheinen mit einer bestimmten Gruppe von Muskelzellen auf der einen Seite und dem Fortsatz der Plexuszellen andererseits. Er glaubt, daß die intermediären Zellen sowohl als Muskel- wie als Nervenelemente dienen können, und daß der *Auerbachsche Plexus dem Reizleitungssystem* des Herzens entspreche. Im *Pylorusteil entlang der kleinen Curvatur und an der Kardia* findet *Keith* ihn ebenfalls besonders gut entwickelt.

Magnus konnte die beiden Muskelschichten des Darmes isolieren, so daß der *Auerbach*sche Plexus nur mit der Längsmuskulatur in Zusammenhang bleibt. Die spontanen Bewegungen der Darmmuskulatur dauerten nach Entfernung der Schleimhaut unverändert fort, ebenso blieben sie unverändert nach der Entfernung der Submucosa mit dem *Meißner*schen Plexus. Sobald die Ringmuskulatur vom *Auerbach*schen Plexus getrennt wird, sind ihre spontanen Bewegungen für immer erloschen, während die Erregbarkeit der Muskulatur selbst vollständig erhalten geblieben ist. Die Längsmuskulatur, welche mit dem *Auerbach*schen Plexus in Verbindung bleibt, behält die Fähigkeit zu spontanen rhythmischen Kontraktionen. Bleibt der der Längsmuskulatur aufsitzende *Auerbach*sche Plexus intakt, so haben nach Durchtrennung der Muskelschichten die Bewegungen der Längsmuskulatur vollständig normalen Typus und Rhythmus. *Magnus* schließt mit Recht daraus, daß die automatischen Bewegungen der Darmmuskulatur nicht myogenen Ursprungs seien, sondern von Zentren abhängen, welche im *Auerbach*schen Plexus gelegen sind.

Kreidl und *Müller* bekamen nach operativer Entfernung der glatten Muskulatur vom Korpus des Magens beim Hunde bedeutende Motilitätsstörungen, Hyper-



acidität und Hypersekretion. Am Dünndarm dagegen verlief die Entfernung längerer Strecken der Muskulatur fast symptomlos, und die Beförderung des Speisebreies erlitt keine Störung, nur feste Massen passierten nicht und konnten die Bildung einer Stenose bedingen. Als treibende Kraft muß hierbei die Vis a tergo angesehen werden. Jedenfalls bedingt die Lähmung einer großen umschriebenen Darmpartie (50—80 cm) keinen Ileus paralyticus.

Stierlin durchtrennte bei einem Hunde den Dünndarm etwa in dessen Mitte und pflanzte das obere Ende ins Coecum, das untere als Darmfistel in die Bauchwand ein, so daß also die ganze untere Dünndarmhälfte bis zum Coecum aus der Darmkontinuität und der Verdauungsarbeit ausgeschaltet war. Wurde Wismutbrei in die Fistel injiziert und dem Hunde gleichzeitig ein reichliches Fressen gereicht, so zeigte sich der reflektorische Einfluß der Magen- und Dünndarmbewegungen in Form sehr ausgesprochener Segmentierung und teilweiser Kontraktion der Dünndarmschlingen, was ohne gleichzeitiges Fressen nicht beobachtet war. Durch diese Versuchsanordnung wurde das Moment der Wand- und Inhaltskontinuität ausgeschaltet. Ob dieser funktionelle Zusammenhang der oberen und unteren Dünndarmabschnitte ein rein nervöser ist, oder ob hierbei die Wirkung von Hormonen mitspielt, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden. *Stierlin* hat weiter festgestellt, daß die lokalen Spasmen, die am Magen häufig bei Berührung oder Kneifen auftreten, nichts zu tun haben mit den in den Magen mündenden Vagus- oder Sympathicusfasern, da sie unabhängig davon auftraten.

Auch *Borchers* stellte die Unabhängigkeit dieser lokalen Spasmen von Vaguseinflüssen fest.

Müller und *Hesky* beobachteten bei Hunden, daß die Ausschaltung der gesamten äußeren Dickdarmmuskulatur die Stuhlentleerung nicht stört.

Vagussystem.

Das *Vagussystem* (parasympathisches System) des Bauches setzt sich zusammen aus dem Nervus *vagus* und Nervus *pelvicus*. Unter dem letzteren Namen werden Nervenfasern zusammengefaßt, die aus dem unteren Sakralmark entspringend mit dem Plexus pudendus in das kleine Becken gelangen und sich aus ihm abzweigen, um sich mit den großen Nervengeflechten zu vereinigen, die den inneren Genitalien und der Blase von hinten her, dem Rectum von vorne her anliegen.

Die *Vagi* tauschen im Bereich der Speiseröhre ihre Fasern untereinander aus. Sie sind bei ihrem Durchtritt durch das Zwerchfell zwei ganz stattliche Nervenstämme, die sich aber gleich nach dem Eintritt in die Bauchhöhle in zahlreiche Äste auflösen. Der *linke Vagus* verbreitet sich unterhalb des Zwerchfells auf der vorderen Magenwand und dem Duodenum und versorgt mit seinem linken Ast das Magengewölbe und etwa die zwei oberen Drittel des Magenkörpers, mit seinem rechten Aste die Leber, mit seinem mittleren Aste den präpylorischen Magenabschnitt. Vom *rechten Vagus* versorgt nur der kleinere Teil (linker Ast) die Hinterwand des Magens, die Kardia und die kleine Kurvatur. Ein kleiner mittlerer Ast begibt sich zu dem hinteren Teil des präpylorischen Magenabschnittes, der größte Teil (rechter Ast) des rechten Vagus zieht zum *Plexus coeliacus* (*Brandt*). Ob die Vagusfasern diesen nur passieren, oder ob sie hier umgeschaltet werden, ist nicht be-



kannt. *Perman*, der mittels einer neuen Untersuchungsmethode den Verlauf der Vagusäste am Magen sichtbar machen konnte, fand, daß sie sich ziemlich gleichmäßig über Vorder- und Hinterwand verteilen, und zwar laufen nach ihm die Nerven der kleinen Kurvatur gerade nach abwärts parallel den Fäden der glatten Muskulatur. Sie geben feine Äste ab, die in den Plexus myentericus übergehen.

Nach den Untersuchungen von *Brandt* ist die Plexusbildung zwischen parasympathischem und sympathischem System, also zwischen dem Vagus und den Fasern, die aus den coeliacalen Ganglien kommen, am Magen lange nicht so deutlich wie an den übrigen inneren Organen ausgebildet. Vielfach kann man die Vagusfasern bis in die Muskulatur hinein isoliert verfolgen. Der dem präpylorischen Magen zustrebende mittlere Ast des linken (vorderen) Vagus und rechten (hinteren) Vagus läuft beim Erwachsenen im Ligamentum hepatogastricum einige Zentimeter von der kleinen Kurvatur entfernt. Im Verlauf der Vagusfasern des Magens finden sich Ganglienzellen eines besonderen Typus eingeschaltet, die nach *Remak* benannt werden.

Da es, wie wir gesehen haben, ein gemeinsames Charakteristicum der vegetativen Nervenfasern ist, daß sie nicht direkt zur Peripherie ziehen, sondern in ihrem Verlauf einmal durch eingeschaltete Ganglienzellen unterbrochen werden, so sind solche auch in den Vagusbahnen anzunehmen (*Fröhlich*). Die Lage dieser Ganglien ist jedoch noch nicht bekannt. *Magnus* vermutet sie ziemlich peripher in der Höhe der Baucheingeweide. Auch über die Endigungsweise der Vagusfasern weiß man noch nichts Sicheres. Nach *Magnus* ist es wahrscheinlich, daß sie mit dem System des *Auerbach*schen und *Meißner*schen Plexus in Konnex treten. Der *Nervus pelvicus* durchzieht den Plexus hämorrhoidalis und tritt mit dem sympathischen Nervus hypogastricus in Verbindung.

Der *Einfluß des Vagus* reicht vom Magen bis zum oberen Dickdarm, wobei aus den oben erwähnten anatomischen Gründen der linke Vagus nicht weit über das Duodenum hinausreichen dürfte, während dem rechten Vagus durch Vermittlung des starken, zum Plexus coeliacus ziehenden Astes der Hauptanteil der Darmversorgung zufällt. Die parasympathische Innervation des mittleren und unteren Kolons ist Sache des Nervus pelvicus. Sympathische Fasern aus dem Plexus coeliacus (Splanchnici) versorgen Magen, Dünndarm und proximales Kolon, während distales Kolon und Rectum in der Hauptsache von Fasern aus dem Plexus mesentericus inferius sympathisch innerviert werden.

Daß der Ausfall der Vagi unterhalb des Zwerchfells unter sonst normalen Verhältnissen mit dem Leben durchaus vereinbar ist, geht aus den meisten Arbeiten hervor. *Katschkowsky* betont nur, daß die vagotomierten Tiere sehr gute Pflege nötig hätten, da ihr Darmkanal einen



Locus minoris resistentiae darstelle und die kleinste Unterlassungssünde eine schwere Erkrankung des Darms zur Folge haben könne.

Die Beziehungen der *Motilitätsverhältnisse* zum Vagus sind in ihren Einzelheiten weniger geklärt.

Budge sah nach der Durchschneidung des Vagus Vermehrung der Kotentleerung, dessen Durchmesser verkleinert war.

Litthauer stellte fest, daß nach Vagotomie Entleerung von Wasser aus dem Magen verzögert war.

Exner fand bei Tabikern mit doppelseitiger subdiaphragmatischer Vagusresektion eine Vermehrung der Austreibungszeit des Magens auf 10 Stunden bei auffallend tiefen peristaltischen Wellen.

Cannon sah auf dem Röntgenschirm nach Vagusdurchschneidung am Hals zunächst ein vollkommenes Aufhören der Magenperistaltik, die dann nach Kohlenhydratnahrung in ganz schwacher Weise wieder einsetzte. Das Bild veränderte sich jedoch um so mehr, je länger die Durchschneidung zurücklag, bis schließlich die peristaltischen Wellen in der gewöhnlichen Zeit und mit normaler Tiefe abliefen.

Nach *Magnus* tritt die Magenperistaltik verspätet und abgeschwächt ein, die Entleerung durch den Pylorus erfolgt spät und langsam, und der Übertritt von Eiweiß in den Darm ist stark gehemmt. Diese Störungen bildeten sich nur teilweise wieder zurück.

Modrakowsky und *Sabat* sahen im Röntgenbild nach Vagotomie ebenfalls eine Verzögerung der Entleerung des Magens.

Hotz fand nach Durchtrennung beider Vagi keinerlei Ausfallserscheinungen in den Bewegungen des Dünndarmes.

Aldehoff und *Mering* stellten fest, daß Tonus und Bewegung des Magens und Pylorusreflex monatelang nach Vagusdurchschneidung unverändert blieben.

Bayliss und *Starling* beobachteten nach Vagusreizung anfänglich kurze Hemmung, dann allmähliches Anwachsen der Kontraktionen des Dünndarmes. Diese Autoren heben besonders hervor, daß der Vagus neben den verstärkenden Fasern auch Hemmungsfasern enthält.

Klee stellte röntgenologisch bei seinen Rückenmarkskatzen, denen das zentrale Vaguszentrum mit der Medulla oblongata fehlte, während die Zentren des Sympathicus in Brust- und Lendenmark erhalten waren, erhebliche Abweichungen in der Motilität des Magens fest. Der Übergang des Speisebreies von dem Fundus in den Pylorusteil war verzögert. Die Peristaltik des Pylorusteiles trat verspätet auf, das rhythmische Spiel des Sphincter pylori war unregelmäßig, der Fundus entleerte sich nicht völlig, die Entleerung des Pylorusteiles war verlangsamt. Abweichungen der rhythmischen Segmentation und der tonischen und peristaltischen Kontraktion des Dickdarmes traten nicht auf. Die Passage des Speisebreies durch den Dünndarm war wenig verzögert. Bei elektrischer Reizung der Vagi fand er dagegen hochgradige Verstärkung der Magenbewegung, der eine kurze Hemmung vorausgehen konnte. Bei gefülltem Duodenum trat jedoch trotz Vagusreizung Pylorusverschluß ein. Die Dünndarmbewegungen wurden gesteigert. Auf die unteren Abschnitte des Dünndarmes war der Einfluß der Vagusreizung geringer als auf die oberen. Nur in wenigen Fällen war der Transport vom Ileum in das Coecum beschleunigt. Trotz Vagusreizung konnte man nach Wismutklistier das Aufwärtswandern des Wismuts in den Dünndarm beobachten. *Klee* konnte ferner beweisen, daß die Reaktion des Magens auf die Reizung des intakten Vagus der Reizwirkung des peripher durchschnittenen gerade entgegengesetzt war. Während bei Reizung des peripher durchschnittenen Vagus Schluß der Kardia, reflektorische Öffnung des Pylorus und Magenentleerung in den Darm beobachtet wurde, trat



nach Reizung des intakten Magens Kardiaöffnung, Schluß des Pylorus und Erbrechen auf.

Pal beobachtete nach Reizung des Vagus und gleichzeitiger Durchtrennung der Splanchnici und Ausschaltung des unteren Brust- und Lendenmarkes lebhafte Bewegungserscheinungen am Magen, Kolon und Rectum.

Boehm, der sich besonders mit dem Studium der Dickdarminnervation beschäftigt hat, löste durch Vagusreizung und Zerstörung des Rückenmarkes vom 3. oder 4. Brustwirbel abwärts an Katzen und Kaninchen Verstärkung der Antiperistaltik des Dickdarmes aus. Bei Katzen und Kaninchen traten außerdem tonische Kontraktionen, hauptsächlich am Ende des proximalen Kolons auf.

v. Braam-Houckgeest erzielte durch faradische Vagusreizung keinen oder einen inkonstanten Erfolg am Magen. Bei gelähmten Splanchnicis erhielt er jedoch peristaltische Bewegungen vom mittleren Teil des Magens bis zum Pylorus.

Stierlin stellte röntgenologisch an vagotomierten Hunden fest, daß der Magen mehr als 6 Stunden zu seiner Entleerung brauche.

Für die *Sekretion des Magens* wird die Bedeutung des Vagus von *Pawlow* und seiner Schule sehr hoch eingeschätzt.

Pawlow konnte nachweisen, daß der Vagus der sekretorische Nerv der Magendrüsen ist. Der Magen könne zwar sein spezifisches Sekret auch ohne Vagi bereiten, doch weiche die Sekretion zeitlich und hinsichtlich des gelieferten Produktes von der Norm ab. Bei elektrischer Reizung erhielt *Pawlow* Magensaftfluß und nach Durchschneidung Ausbleiben des reflektorischen Magensaftflusses beim Fressen.

Borodenko erzielte nach Durchschneidung des Vagus eine Herabsetzung der Erregbarkeit des sekretorischen Apparates des Magens.

Aldehoff und *Mering* fanden nach doppelseitiger Vagotomie anfangs herabgesetzte Salzsäurewerte, die sich aber später wieder auszugleichen schienen.

Strehl fand ebenfalls eine Abweichung der Sekretion zeitlich und hinsichtlich des gelieferten Produktes von der Norm.

Es handelt sich ferner um die Frage, ob der *Tonus* des Magens und Darms vom Vagus beeinflußt wird, und wieweit pathologische Kontraktionszustände, *Hypertonie* und *Atonie* durch Vaguseinflüsse zu erklären sind.

Litthauer erlebte 9 mal unter 22 Vagotomien eine Atonie und Dilatation des Magens.

Exner hat am Menschen (Tabiker) nach der Vagusresektion klinisch nachweisbare Atonie des Magens beobachtet.

Rubaschoff wies röntgenologisch Magenatonie nach Vagotomie nach.

Klee erhielt bei Vagusreizung einen verstärkten Magentonus.

Boehm fand eine Tonussteigerung am Ende des proximalen Kolons.

Stierlin hebt hervor, daß sich der Magen nach Ausschaltung der Vagi bei der Röntgendurchleuchtung durch seine Ruhe auszeichne. Man könne zunächst nur eine Andeutung peristaltischer Wellen an ihm entdecken, das Antrum sei durch eine tiefe, zirkuläre Furche vom übrigen Magen abgegrenzt. Die Sack- oder Syphonform des Magens spreche ebenfalls für den geringen Tonus.

Noch mehr in das Gebiet der Pathologie reichen die Reizkontraktionen, die *Spasmen*, die ihrerseits wieder eine große Bedeutung für die *neurogene Ulcustheorie* haben. Hier ist naturgemäß die Stellung des Vagus noch heftiger umkämpft als bei den bisher genannten Erscheinungen.



Keppich erhielt durch faradische, mit Hilfe eines eingenähten Kabels häufiger wiederholte Vagusreizung bei 11 Kaninchen 10 mal Ulcera des Magens. Bei Kaninchen hatte er nach Resektion der Vagi 5 mal Geschwüre im Pylorusmagen an der kleinen Kurvatur. Bei einem Hunde erzielte er nach doppelseitiger subdiaphragmatischer Vagotomie ein Ulcus an der kleinen Kurvatur nach $2^1/_2$ Monaten.

Nach Vagusresektion oder Durchtrennung konnten *van Yzeren, Zironi* (in 63%), *Lichtenbelt, Cresimone* und *Anglesio* (bei gleichzeitiger Pyrodinanämie) Ulcera feststellen. *Marchetti* hatte positive Ergebnisse nach Vagusligatur, *Talma* nach Vagusreizung.

Keine Geschwüre durch Eingriffe am Vagus erzielten *Dalla Vedova, Martini, Gundelfinger, Kawamura, Donati* (nach Vagusresektion), *Krehl, Katschkowsky,* während *Lorenzi* und *Saitta* Hämorrhagien beobachteten. Einen Zusammenhang zwischen Vagusreizung und hämorrhagischen Erosionen hält *Nicolaysen* für möglich. *Palmulli, Antonini* sahen Erosionen nach Reizung des Vagus, Splanchnicus oder des Plexus coeliacus.

Zu ganz abweichenden Resultaten über den Einfluß des Vagus auf den Magen kommt neuerdings *Borchers*, der seine Beobachtungen am experimentellen Bauchfenster anstellte.

Borchers fand, daß die nach doppelseitiger Vagotomie auftretenden Magenbewegungen sich bezüglich des Charakters in keiner Weise von den normalen unterscheiden, und daß schon vom 5. Tage nach der Operation ab völlig normale Verhältnisse vorhanden seien. Die kräftigen, plötzlichen Tonusschwankungen könnten auch nach Ausschaltung der Vagi auftreten. Pylorusfunktion, Austreibungsmechanismus usw. würden durch Ausschaltung des Vaguseinflusses nicht wesentlich gestört, und insbesondere werde niemals der Pylorus offenstehend gefunden. Die Versuche *Westphals*, der durch Schleimhautläsionen Magenspasmen bekam und durch pharmakologische Mittel Ulcera erzeugte, versucht *Borchers* ebenfalls nachzuprüfen und stellt fest, daß das Ergebnis der Schleimhautverletzung bezüglich Spasmenbildung in jeder Beziehung genau dasselbe sei wie bei erhaltener Vagusinnervation. Auch intensive Pylorusspasmen kämen am vaguslosen Magen vor. Durch elektrische Reizung der Halsvagi konnte *Borchers* ferner niemals Peristaltik am Magen auslösen oder schon vorhandene Bewegungen verstärken. Ein schon vorhandener leichter Spasmus wurde in keiner Weise beeinflußt. *Borchers* hat ferner das Vagusreizmittel Pilocarpin und das vagushemmende Mittel Atropin angewandt und gefunden, daß sowohl bei erhaltenem wie zerstörtem Vagus in gleicher Weise intensivste krankhafte spastische Peristaltik durch Pilocarpin hervorgerufen wurde, die beide Male durch Atropin prompt gelähmt werden konnte. *Borchers* kommt daher zu dem Schluß, daß nach den Ergebnissen seiner Versuche der Vagus der motorische Nerv des Magens nicht sein könne, daß er überhaupt nicht imstande sein könne, die Motilität intensiv zu beeinflussen.

Da die Arbeiten von *Borchers* geeignet sind, noch mehr Verwirrung in diese ohnehin recht komplizierten Fragen hineinzutragen, so seien sie vorweg besprochen. *Borchers* geht bei der Auslegung seiner an sich schönen und interessanten Beobachtungen von ganz irrigen Voraussetzungen aus. Inwieweit durch technische Fehlerquellen die Deutung der Versuche erschwert wird, werde ich bei der Anführung eigener Bauchfensterversuche darlegen. Das, was *Borchers* aber in erster Linie beweisen will, daß der Vagus nicht der „motorische Nerv" des Magens sein könne, daß Tonusschwankungen, Pylorusfunktion, Austreibung,



lokale Spasmen auch am vaguslosen Magen vorkommen könnten, das bedarf mit Rücksicht auf die anerkannte Autonomie der Wandnervengeflechte gar keiner Beweise. Daß insbesondere der Pylorus nach Vagotomie nicht offen stehend gefunden wurde, und daß danach auch Pylorusspasmen auftreten können, wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Pyloruskontraktion gar nicht vom Vagus, sondern vom Splanchnicus beeinflußt wird *(Klee)*. Die Versuche mit elektrischer Reizung der Vagi sind am nicht durchschnittenen Halsvagus vorgenommen und schon deshalb unbeweisend. Daß *Borchers* ferner durch das „Vagusreizmittel" Pilocarpin und das „vagushemmende" Atropin intensivste Wirkung am Magen trotz Vagotomie hervorrufen konnte, kann nicht im mindesten in Erstaunen setzen. Diese Gifte wirken zwar im Sinne einer Vagusreizung oder Vaguslähmung, aber es ist längst bekannt, daß sie ihren Angriffspunkt nicht im Vagus, sondern peripher davon in den postganglionären Nervenendigungen oder in den Wandgeflechten haben, und daß ihre Wirkung vom Erhaltensein der langen sympathischen und parasympathischen Bahnen ganz unabhängig ist *(Langley, Magnus, Klee)*. Schließlich sei noch dem anatomischen Irrtum entgegengetreten, daß nach Kontinuitätstrennung des Magens, z. B. durch eine Querresektion, der periphere Magenabschnitt der extragastralen Nerveneinflüsse gänzlich beraubt sein müsse (siehe anatomische Vorbemerkungen). Die Bedeutung des Vagus für die Magenfunktion wird also durch die Untersuchungen von *Borchers* nicht berührt.

Ich habe die *doppelseitige subdiaphragmatische Vagotomie* an 4 Hunden und 3 Katzen ausgeführt. An 6 weiteren Hunden habe ich neben der Vagotomie noch einen künstlichen Duodenalverschluß gemacht.

Die Vagotomie führte ich so aus, daß ich den Bauch in Morphium-Äthernarkose, nachdem die Tiere 24 Stunden gefastet hatten, durch Median- oder Transrectalschnitt eröffnete, den Magen vorzog und hoch oben an der Kardia den gut darstellbaren rechten und linken Vagus aufsuchte und durchtrennte. Dann wurde, um etwaige höher abgehende Fasern ebenfalls sicher auszuschalten, das Gewebe an der Kardia zwischen Deschampsligaturen durchtrennt, so daß schließlich die Kardia vollkommen skelettiert war und nur noch aus Muscularis und Mucosa bestand. Bei einem Hunde, bei dem ich diese letztere Skelettierung nicht gemacht hatte, fanden sich auffallende Abweichungen der Untersuchungsergebnisse. Die Sektion ergab dann, daß zwei höher abgehende Äste des Vagus nicht durchtrennt waren.

Die vier Hunde, bei denen nur die *Vagotomie* ausgeführt war, erholten sich rasch von dem Eingriff, fraßen nur in den ersten Tagen schlecht, zeigten dann aber gute Freßlust, Kotentleerung von normalem Charakter und munteres Wesen. Die Kontrolle des Gewichts ergab nur in den ersten zwei Wochen eine geringe Abnahme, dann hielt sich das



Gewicht der Hunde, die die Operation längere Zeit überlebten, auf der gleichen Höhe wie vor der Operation, und sie waren von normalen Hunden nicht zu unterscheiden.

Von den vier Hunden starb einer nach 11 Tagen, einer spontan nach drei Monaten. Die beiden anderen wurden nach etwa $1^1/_2$ Jahr getötet.

Bei dem nach 11 Tagen verendeten Hunde *(Terri)* war nach einer Woche die Wunde im oberen Teile aufgeplatzt, und es hatte sich eine lokale Peritonitis entwickelt. Bei der Obduktion war der Magen ziemlich weit und ebenso wie der Dünndarm auffallend blaß. Sonst fanden sich, abgesehen von der auf den Oberbauch beschränkten Peritonitis am Magen und Darm keine Veränderungen. Der nach drei Monaten eingegangene Hund *(Roland)* hatte wieder ein vollkommen normales Wesen angenommen und machte einen ganz gesunden Eindruck, bis er einige Tage nach einer Röntgenuntersuchung erkrankte, rasch verfiel, keine Nahrung zu sich nahm und blutigen Kot entleerte. Die Sektion ergab als Todesursache eine ausgedehnte Mesenterialthrombose. Im Pylorusteil des Magens und im ganzen Darm waren hämorrhagische Erosionen vorhanden, und im Darm fand sich viel Blut, Veränderungen, die aber wohl als Folge der Mesenterialthrombose aufgefaßt werden müssen. *Klinisch* und *obduktorisch* ließen sich somit *keine deutlichen Folgen des Vagusausfalls* feststellen. Die beiden anderen Hunde *(Moritz* und *Dina)* lebten noch etwa $1^1/_2$ Jahre nach der Vagotomie und waren in ihrem Verhalten, in Freßlust, Ernährungszustand und Kotentleerung sowie Beschaffenheit des Kotes von normalen nicht zu unterscheiden. Bei der Tötung war ein pathologischer Befund am Magen und Darm nicht festzustellen. Der Magen war nicht erweitert, enthielt nur wenig Inhalt und war ebenso wie der Darm von normaler Blutfüllung.

Bei diesen vier Hunden habe ich gemeinsam mit *Hermann Meyer* Röntgenuntersuchungen vorgenommen, über die wir an anderer Stelle ausführlicher berichtet haben. Um zu sicheren Werten zu kommen, und da wir die Erfahrung gemacht hatten, daß bei normalen Hunden erhebliche individuelle Verschiedenheiten vorhanden sind, machten wir bei jedem Hunde eine Röntgenuntersuchung vor der Operation. Auf eine Untersuchung sofort und in den ersten Tagen nach der Operation haben wir verzichtet, da hier die Resultate wegen der gleichzeitigen allgemeinen Operationseinflüsse nicht einwandfrei schienen. Die Hunde wurden ferner mehrfach durchleuchtet, und zwar einmal nach etwa 8 Tagen, dann nach einigen Wochen und schließlich nach mehreren Monaten bis zu einem Jahre, soweit sie dann noch am Leben waren.

Wir fanden als *Dauerwirkung* der *Vagusausschaltung* röntgenologisch eine ausgeprägte *Magenektasie* und *spät einsetzende, träge* und *oberflächliche Magenperistaltik* mit stark *verzögerter Austreibung*, während am Darm keine sicheren Veränderungen feststellbar waren. Eine Ver-



zögerung der Entleerung des Magens war damit nicht immer verbunden. Jedenfalls glauben wir auf Grund unserer Röntgenuntersuchungen mit Bestimmtheit behaupten zu können, daß der Ausfall der Vagusbahn eine dauernde, wenn auch scheinbar geringfügige Störung im Sinne einer Hemmung verursacht. Mit Regelmäßigkeit konnte allerdings diese Störung röntgenologisch nur am Magen nachgewiesen werden.

Bei den drei Katzen habe ich den Einfluß der Vagotomie *am experimentellen Bauchfenster* beobachtet. Ich habe jedoch die Überzeugung gewonnen, daß das experimentelle Bauchfenster weniger einwandfreie Ergebnisse liefert als die Röntgenuntersuchung. Man wirft der Röntgenuntersuchung vor, daß sie uns nur den Inhalt von Magen und Darm sehen lasse, und daß daher mancherlei Erscheinungen an den Organen der Beobachtung entgehen müßten; gegen das Bauchfenster ist aber andererseits einzuwenden, daß das Gesichtsfeld doch immer relativ beschränkt bleibt, daß es uns über Austreibung und Füllungsgrad weniger gut unterrichtet, daß die Beobachtungszeit relativ kurz ist, da die Tiere kaum länger als einige Wochen am Leben erhalten werden können, und daß das Bauchfenster immerhin einen recht unphysiologischen Zustand darstellt.

Zudem ist die von *Borchers* angegebene Technik gerade für das Studium des Einflusses vegetativer Nerven auf den Magen nicht einwandfrei. *Borchers* sucht die störende Vorlagerung der Leber dadurch zu verhindern, daß er die Leber retrogastral verlagert, also durch einen Schlitz im Ligamentum hepatogastricum hindurchsteckt und das parietale Peritoneum an der kleinen Curvatur des Magens anheftet. Nun laufen aber, wie ausgeführt wurde, durch das kleine Netz nicht nur sympathische, sondern auch zahlreiche Vagusfasern, sowohl solche, die von der Kardia her sich zum Pylorusmagen begeben wie solche, die aus dem Plexus coeliacus kommen. Es ist also durch diese retrogastrale Verlagerung der Leber die Möglichkeit zur Reizung oder Unterbrechung solcher Nervenfasern gegeben. Ferner wird durch die Anheftung des Peritoneums an der nervenreichen und unter besonderer Gefäßversorgung stehenden kleinen Curvatur nicht nur die freie Bewegungsfähigkeit des Magens beeinträchtigt, sondern es ist auch eine Beeinflussung der hier vorhandenen, wichtigen Nerven und Gefäße denkbar.

Ich habe diese Fehlerquellen durch eine *Modifikation der Technik* von *Borchers* auszuschalten versucht. Bei der Laparotomie wurde das Peritoneum nur bis zum oberen Drittel des Haut-Fascienschnittes median durchtrennt. Vom Ende des Schnittes aus wurde das Peritoneum nach beiden Seiten eingeschnitten, so daß der Schnitt im Peritoneum ungefähr eine T-Form erhielt und im oberen Teil des Schnittes das Peritoneum schürzenförmig heruntergeschlagen werden konnte. Diese Schürze wurde an der Unterfläche der Leber mit einigen Knopf-

nähten fixiert. Dadurch wird eine Vorlagerung der Leber über den Magen verhütet, ohne daß am Magen oder seiner Nervenversorgung irgend etwas verändert wird.

Ich suchte ferner die Feststellungen dadurch möglichst einwandfrei zu gestalten, daß ich im Parallelversuch gleichzeitig bei einer anderen Katze nur das Bauchfenster einsetzte oder einen Eingriff am Sympathicus ausführte. Nach meinen Beobachtungen erscheint der vaguslose Magen im Bauchfenster blaß, sehr viel schlaffer und ektatischer als der unter Vaguseinfluß stehende Magen. Die peristaltischen Wellen sind flacher und treten auch weniger häufig auf. Bei einer Katze floß am dritten Tage, als das Tier noch in der Heftpflasterextension lag, eine große Menge bräunlicher Flüssigkeit aus dem Maule, obwohl sie wenig zu sich genommen hatte, und sie starb nach vier Tagen. Die Sektion stellte einen sehr ektatischen, schlaffen, mit bräunlichem, dünnflüssigem Inhalt schwappend gefüllten Magen fest. Das Bauchfenster war aseptisch eingeheilt. Sonstige Veränderungen fanden sich nicht.

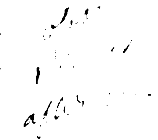
Bei sechs Hunden habe ich die *Vagotomie mit einer künstlichen Duodenalstenose kombiniert.* Vier Hunde, bei denen ich die Operation einzeitig gemacht hatte, vertrugen den Eingriff sehr schlecht. Da diese Experimente zu einer Versuchsreihe gehören, die sich auf einer anderen Fragestellung aufbaut, habe ich die experimentelle Duodenalstenose ohne gleichzeitige Vagotomie an 5 anderen Hunden ausgeführt. Diese Hunde erholten sich aber von dem Eingriff nach einigen Tagen und zeigten später trotz einer röntgenologisch und obduktorisch nachgewiesenen erheblichen Stenosierung gute Freßlust, normale Kotentleerung und ein normales munteres Verhalten. Bei den vagotomierten Hunden mit gleichzeitiger Duodenalstenose entwickelte sich jedoch das Bild einer schweren Magenatonie, die nur in einem Falle überwunden wurde.

Dieser eine Hund *(Troll)*, der längere Zeit lebte, machte ebenfalls in der ersten Woche einen schwerkranken Eindruck und verweigerte die Nahrungsaufnahme. Dann wurde flüssige und allmählich auch feste Nahrung genommen, und es trat eine allmähliche Besserung des Zustandes, Zunahme des reduzierten Körpergewichts und schließlich ein normales sonstiges Verhalten ein. *Röntgenuntersuchungen*, die ich ebenfalls wieder gemeinsam mit *Hermann Meyer* machte, ergaben bei diesem Hunde, daß der Magen gut arbeitete mit tiefer Peristaltik, einen guten Tonus zeigte und mit dem Hindernis schließlich fertig wurde.

Die drei anderen Hunde starben innerhalb der ersten Woche. Sie hatten die Operation selbst zunächst gut überstanden und begannen erst vom 2. Tage an kränker zu werden. Der 2. Hund *(Pepi)* stand am folgenden Tage auf allen vieren im Stall und kam ans Gitter, verfiel dann aber mehr und mehr und kam nach 6 Tagen ad exitum. Die Sek-



tion fand einen schlaffen, die Hälfte des Abdomens einnehmenden, ektatischen, mit bräunlicher Flüssigkeit schwappend gefüllten Magen. Die Duodenalstenose war für einen Bleistift durchgängig. Eine sonstige Todesursache fand sich nicht. Der 3. Hund *(Moppi)* war ebenfalls zunächst gut über die Operation hinweggekommen, richtete sich aber vom 2. Tage ab nicht mehr hoch, rührte kein Fressen an und starb nach 3 Tagen. Auch hier zeigte die Sektion einen schlaffen, ektatischen, gut die Hälfte der Bauchhöhle einnehmenden Magen, der schwappend mit der gleichen bräunlichen, dünnen Flüssigkeit gefüllt war. Die Stenose war für einen Taschenbuchbleistift durchgängig, sonstige Veränderungen fanden sich auch hier nicht. Bei dem 4. Hunde *(Lissa)* hielt die anfängliche Besserung länger an. Er begann auch Nahrung zu sich zu nehmen, kam dann aber ziemlich unvermittelt am 7. Tage ad exitum, und zwar, nachdem er eine Portion Weißkohl gefressen hatte. Bei der Sektion fand sich als Todesursache eine frische Perforationsperitonitis, von der Umschnürungsstelle des Duodenums ausgehend. Der Magen war sehr gebläht, außerordentlich schlaff und enthielt neben Kohlresten viel Gas und Flüssigkeit.



Ganz anders war der Verlauf, wenn Vagotomie und Duodenalverengerung nicht gleichzeitig ausgeführt wurde. Bei einem Hunde *(Moritz II)* wurde die Duodenalstenose $1^1/_4$ Jahr nach der Vagotomie angelegt. Dieser Hund verhielt sich ähnlich wie die nicht vagotomierten Hunde, erholte sich von der Operation und wies bei der Tötung 5 Tage p. o. einen nicht erweiterten Magen mit wenig flüssigem Inhalt auf, der im übrigen ebenso wie die übrige Bauchhöhle, abgesehen von der Duodenalstenose, normale Verhältnisse bot. Bei einem 2. Hunde *(Nimrod II)* wurde zunächst eine Duodenalstenose angelegt, die gut vertragen wurde. Röntgenologisch war zwar die Entleerung des Magens verzögert und die Duodenalstenose erheblich, doch wurde der Magen mit dem Hindernis fertig. 6 Wochen später wurde die Vagotomie hinzugefügt. Der Hund überstand die zweite Operation ebenfalls gut, erholte sich und fraß. Eine Röntgenuntersuchung, eine Woche p. o. zeigte einen sehr ektatischen Magen, aber tief einschneidende peristaltische Wellen. Die Magenentleerung war erheblich verzögert, aber schließlich wurde auch von diesem Magen das Hindernis überwunden.

Sympathicussystem.

Das sympathische System des Magendarmkanals umfaßt einen Teil des *Grenzstranges* mit seinen Ausläufern und darin eingelagerten Ganglien und die damit in Verbindung stehenden großen *prävertebralen Ganglienkomplexe.* Der Grenzstrang des Sympathicus verläuft beiderseits der Wirbelsäule angelagert von der Schädelbasis bis zum Steißbein. Er besteht aus Ganglienknoten, die im Brust- und Bauchteil segmentär

angeordnet sind und durch Nervenstränge miteinander verknüpft sind. Die beiden Grenzstränge sind untereinander durch Nervenbrücken und, gleichfalls segmentär, durch die Rami communicantes mit dem Nervus spinalis und somit dem Rückenmark verbunden. Aus dem 6.—9. Dorsalsegment des Grenzstranges entspringt der *Nervus splanchnicus maior*, aus dem 10.—12. Dorsalsegment der *Splanchnicus minor*, die beide für die Versorgung der Bauchorgane besonders bedeutungsvoll sind. Die aus den oberen Lumbalsegmenten des Grenzstranges abgehenden Fasern werden vielfach als Nervus splanchnicus inferior bezeichnet. Von den sakralen und kokkygealen Teilen des Grenzstranges gehen feine Äste zu den großen Nervengeflechten, die den Beckenorganen angelagert sind.

Die Splanchnici führen größtenteils markhaltige Fasern, die dem Grenzstrangganglion eng angelagert, meist an demselben vorbeiziehen *(L. R. Müller)*. Nahe am Ganglion im oberen Teile sowie unterhalb des Zwerchfells finden sich eingelagert bereits Ganglienzellen. Die Splanchnici münden in den Plexus coeliacus, nachdem sie zuvor kleine Äste an das Nieren- und Nebennierengeflecht abgegeben haben. Der *Plexus coeliacus* ist der wichtigste der großen retroperitonealen Plexen, er enthält zwei zuweilen verschmolzene Ganglienknoten (Ganglion coeliacum dextrum und sinistrum) und steht mit dem Ganglion mesentericum superius in engerer Verbindung. Der Plexus coeliacus liegt in unmittelbarer Nähe des Abganges der gleichnamigen Arterie vor der Aorta, von dem Plexus mesentericus superius gilt dasselbe. Man kennt noch außerdem eine große Reihe von Plexen (Plexus suprarenalis, hypogastricus, renalis, hämorrhoidalis u. a.), die ihrerseits wieder durch Ganglienknoten charakterisiert sind. Alle diese Plexen liegen retroperitoneal, vorwiegend in unmittelbarer Umgebung der Aorta und Wirbelsäule und sind wie ein Spinnwebennetz durch zahlreiche Fasern miteinander verbunden. Die aus dem Plexus hämorrhoidalis ziehenden Fasern werden als Nervus hypogastricus bezeichnet. Ob diese großen Plexen bloß Umschaltstationen für die aus dem Rückenmark kommenden Innervationen sind, oder ob sie als Reflexzentren angesprochen werden müssen, in welchen sensible Reize aus den inneren Organen auf motorische Zellen überspringen, wissen wir nicht *(L. R. Müller)*. Aus den Plexen des Oberbauches, besonders aus dem Plexus coeliacus, nehmen die *Mesenterialnerven* ihren Ursprung, die den Gefäßen eng angelagert zum Magen-Darmkanal ziehen. Auch im Verlaufe dieser Nerven finden sich wieder zahlreiche Ganglienzellen eingeschaltet.

a) Eingriffe am Splanchnicus.

Die sympathische Innervation des Magen-Darmkanals isoliert zu treffen, ist außerordentlich schwierig. Der Grenzstrang des Sympathicus liegt so versteckt auf der Wirbelsäule und sendet so zahlreiche Fasern



zu den Eingeweiden und den retroperitonealen Gangliengeflechten, daß die vollkommene und isolierte Ausschaltung der sympathischen Innervation unmöglich ist. Wohl aber läßt sich der sympathische Nervenast, der für die Innervation des Magen-Darmkanals ausschließlich des Dickdarms am bedeutungsvollsten ist, isoliert angreifen im Nervus splanchnicus maior. Die Splanchnicuswirkung erfolgt aber über den Plexus coeliacus, und dieser Plexus hat so viele Verbindungen nach anderen Plexen und damit indirekt auch zu anderen Segmenten des Grenzstranges, daß es gut denkbar wäre, wenn allmählich eine Umschaltung auf diese Bahnen erfolgte.

Daß der Splanchnicus für die *sensible Innervation* der Organe des Oberbauchs die Hauptleitung darstellt, darf als erwiesen gelten auf Grund der Untersuchungen von *Kappis*, *Buhre*, *Hoffmann*, *Kast* und *Meltzer*, *Kulenkampff* und anderen. Die praktische Chirurgie hat aus diesen Erfahrungen die Konsequenz in Form der Splanchnicusanästhesie gezogen. Bei meinen Splanchnicusoperationen an Tieren habe ich mich stets ebenfalls davon überzeugen können, daß die Manipulationen am Splanchnicus schmerzhaft sind. Darüber hinaus wird aber dem Nervus splanchnicus ein Einfluß auf die *Motilität* des Magen-Darmkanals und eine wichtige Rolle für die *Blutversorgung* der Eingeweide zugeschrieben.

Bayliss und *Starling* fanden bei ihren Versuchen beständig Hemmungseinflüsse reflektorischer Natur, die die Darmbewegung störten und mit der Splanchnicusbahn ausgeschaltet werden konnten.

Nach *Hotz* zeichnet sich bei Tieren mit durchtrennten Splanchnicis die Darmbewegung wenig gefüllter Schlingen durch eine vom normalen Bild abweichende große Regelmäßigkeit aus. Örtlichen Einflüssen gegenüber verhält sich der Darm wie ein normales Organ. Dagegen ist die Einwirkung der äußeren Reflexe unterbrochen. Es besteht eine Kongruenz zwischen den Kurven beim leeren peritonitischen Darm im Zustand der Gefäßlähmung und beim sonst unveränderten Organ nach beiderseitiger Durchtrennung der Splanchnici.

v. Braam-Houckgeest stellte fest, daß bei Lähmung des Splanchnicus die motorischen Elemente des Dünndarmes in erhöhter Tätigkeit seien.

Klee erzeugte durch Reizung des Splanchnicus einen Dauerverschluß des Pylorus und verhinderte durch Durchschneidung der Splanchnici den durch Vagusreizung ausgelösten Magenbrechakt. Im Röntgenbilde nahm der lebhafte peristaltische Bewegungen ausführende Katzenmagen nach elektrischer Reizung des Splanchnicus die Gestalt eines schlaffen, bewegungslosen Sackes an. Wurden bei der Katze nach Ausschaltung der Vagi auch die Splanchnici durchschnitten, so näherte sich die vorher veränderte Motilität von Magen und Darm wieder der Norm. Nach elektrischer Splanchnicusreizung erfolgte eine sofortige Hemmung der Dünndarmbewegung, während ein Einfluß auf die Dickdarmbewegung röntgenologisch nur in der Minderzahl der Fälle und dann stets im Sinne der Hemmung festgestellt wurde. Auf das distale Kolon war die Splanchnicusreizung ohne Erfolg.

Aldehoff und *Mering* konnten nach Durchschneidung der Splanchnici am Duodenalfistelhunde einen nennenswerten Einfluß auf die motorische und sekretorische Funktion des Magens nicht konstatieren.

Cannon fand bei Katzen nach Splanchnikotomie keine merklichen Veränderungen vor dem Röntgenschirm.



Nach *Litthauer* ist die Magenentleerung nach Durchtrennung des Grenzstranges beschleunigt.

Röntgenuntersuchungen an splanchnikotomierten Tieren von *Modrakowsky* und *Sabat* ergaben eine unbedeutende Verkürzung der Verweildauer der Speisen im Magen.

Nach *Magnus* bewirkt Reizung des Splanchnicus den Schluß des Sphincter ileocolicus. Splanchnikotomie oder Entfernung des Rückenmarkes hat ein Nachlassen des Tonus und wochenlang andauernde Insuffizienz der Klappe mit Übertritt von Koloninhalt in das Ileum zur Folge.

Nach Splanchnicusdurchtrennung tritt ferner stets eine Lähmung in dem großen Gefäßgebiete des Darmes auf. Bei Reizung der Splanchnici dagegen kontrahieren sich alle Gefäße des Magen-Darmkanals. Den infolgedessen erhobenen Einwand, daß die Motilitäts- und Tonusveränderungen nur eine sekundäre Folge der Störung der Blutversorgung sei, widerlegt *Tigerstedt*, der betont, daß die Ursache des Magenstillstandes bei Splanchnicusreizung eine spezifische Hemmung sei, da die Hemmung der Magen- und Darmbewegungen auch bei vollkommen aufgehobenem Kreislauf nachgewiesen werden könne.

Durante erzielte durch extraperitoneale Resektion der Splanchnici Ulcera am Magen.

Ich habe die *doppelseitige, subdiaphragmatische, transperitoneale Splanchnikotomie* an 4 Hunden und 2 Katzen ausgeführt. Ich ging dabei so vor, daß ich nach gleicher Vorbereitung wie bei den Vagotomien in Morphium-Äthernarkose den Bauch durch Medianschnitt eröffnete, zunächst oberhalb der linken Nebenniere den linken Splanchnicus aufsuchte und durchschnitt und dann nach Durchtrennung des Ligamentum hepatorenale den rechten Splanchnicus lateral der rechten Nebenniere resezierte.

Die vier Hunde überstanden den Eingriff sämtlich gut, waren nach einigen Tagen wieder sehr munter und zeigten normale Freßlust. Die Kotentleerung war in den ersten Wochen wohl etwas häufiger als in der Norm, und der Kot war dünn und breiig, später aber stellten sich bei den drei Hunden, die die Operation längere Zeit überlebten, ganz normale Verhältnisse ein.

Einer der Hunde (*Erna*) bekam am 6. Tage nach der Operation einen Platzbauch und wurde mit prolabierten Eingeweiden tot im Stall gefunden. Die Sektion ergab als einzigen Befund, der vielleicht mit der Splanchnikotomie in Verbindung gebracht werden konnte, eine Hyperämie des Magens und Darms mit dunkelroter Schleimhautfärbung und einen zu Fingerdicke kontrahierten Dünndarm.

Zwei Hunde holten den Gewichtsverlust der ersten Wochen bald wieder ein und waren später von ihren unoperierten Stallgenossen nicht zu unterscheiden. Diese beiden Hunde wurden nach $4^1/_2$ (*Juno*), bzw. 5 Monaten (*Fix*) getötet. Die Obduktion ergab, abgesehen von Narben an der Stelle der Splanchnicusdurchtrennung, keinen Befund, der als pathologisch gedeutet werden könnte. Der 4. Hund (*Leo II*) hatte sich in weniger gutem Ernährungszustand gehalten und war auch weniger



freßbegierig als die übrigen. Er wurde nach 5 Monaten getötet. Die Sektion ergab am Peritoneum und Magen-Darmkanal äußerlich nichts abnormes. Magen und Darm waren von mittlerer Weite. Der eröffnete Magen zeigte jedoch zahlreiche dunkelrote, bis kleinfingergroße Stellen, die teils wie Erosionen, teils wie flache Ulcera aussahen. An der Grenze von Fundus- und Pylorusteil und zwar an der Hinterseite des Magens, $1^1/_2$ cm von der großen Curvatur entfernt, fand sich ein nicht ganz kleinfingernagelgroßes, tief in die Magenwand hineinreichendes Ulcus. Das Ulcus war kreisrund, die Ränder wallartig, der Grund dunkelrot und schmierig belegt. Die histologische Untersuchung ergab ein *typisches Ulcus simplex*, das sich weit in die ödematös durchtränkte und stark verdickte Submucosa hinein erstreckte. Die übrigen Stellen ergaben histologisch das Bild von Erosionen.

Die *Röntgenuntersuchungen* der drei Hunde, die längere Zeit lebten, stellten als Dauerwirkungen der Splanchnicusausschaltung einen *erhöhten Magentonus* und eine nicht sehr hochgradige, aber deutliche *Beschleunigung der gesamten Magen- und Dünndarmtätigkeit* fest. Bei dem Hunde, dessen Sektion das Ulcus aufdeckte, war auffallend die langsame Entfaltung des Pylorusmagens und eine dreifache Dauereinziehung am Pylorusmagen.

Bei *den drei Katzen* versuchte ich den Einfluß der Splanchnicusdurchtrennung auf den Magen am *experimentellen Bauchfenster* zu studieren. Der Magen dieser Katzen war einige Tage nach der Operation im Verhältnis zu den nicht splanchnikotomierten Katzen auffallend kontrahiert, die Gefäße waren erweitert und weit verfolgbar, die Peristaltik war tiefer, und die einzelnen Wellen folgten häufiger aufeinander als in der Norm.

b) Eingriffe am Plexus coeliacus.

Von den *prävertebralen Ganglienkomplexen* ist nur der *Plexus coeliacus* mit Aussicht auf Erfolg chirurgisch angreifbar. Man muß sich jedoch darüber klar sein, daß der Plexus coeliacus *kein rein sympathisches Gebilde ist*, sondern daß er auch *einen starken Vagusast* und zwar den, der in der Hauptsache die zum Darm ziehenden Fasern enthält, einschließt. Bei allen Eingriffen *am Plexus coeliacus* wird daher auch die *vagale Innervation mitbetroffen*. Weiter muß man berücksichtigen, daß ganz eindeutige, stets gleichwertige Ergebnisse durch Eingriffe an den retroperitonealen Ganglien deshalb nicht zu erwarten sind, weil es bei diesen wie ein Spinnwebennetz an der hinteren Bauchwand ausgebreiteten Geflechten ganz unmöglich ist, mittels chirurgischer Eingriffe alle Fasern und Ganglien mit Sicherheit zu treffen. Es ist bei Exstirpationsversuchen stets damit zu rechnen, daß Reste stehengeblieben sind und sich erholen, oder daß allmählich eine Umschaltung auf andere Maschen und Knoten des Netzes stattfindet.



Diesen Schwierigkeiten entsprechend sind in der Literatur die Angaben über den Einfluß des Plexus coeliacus auch recht verschiedenartig.

Budge exstirpierte das Ganglion coeliacum bei Kaninchen und konstatierte eine Erweichung der Exkremente, Erweiterung der Gefäße des Darmes, Entleerung von blutigem Schleim, Vermehrung der Darmbewegungen, auch der Dickdarmbewegungen und Schmerzäußerung bei der Defäkation.

Buerger und *Churchmann* erlebten nach Exstirpation sehr verschiedenartige Störungen, aber keine dauernden Ausfallserscheinungen. Sämtliche Hunde nahmen an Gewicht ab. Anfangs bestanden mehrfach Durchfälle. Bei 3 Hunden, die nach 3, $6^1/_2$ und 10 Wochen spontan starben, ergab die Sektion einmal eine katarrhalische Enteritis, einmal Geschwüre im Duodenum und einmal seröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Zwei andere Hunde starben an einer Invagination mit Gangrän des Invaginatums. In einem Falle mit Invagination waren die Ganglien nicht einmal exstirpiert, sondern nur freigelegt und eine experimentelle Peritonitis eingeleitet. Zwei Tiere starben nach elektrischer Reizung der Ganglien. Mehrfach fanden sich bei Sektionen Geschwüre oder Reste von Geschwüren im Magen. Bei flacher Narkose lösten die Manipulationen an den Ganglien stets Schmerzäußerungen aus. Die Autoren glauben, wegen der Verschiedenartigkeit der Ergebnisse Schlußfolgerungen nicht ziehen zu können.

Auch *Peiper*, der den Plexus coeliacus bei Kaninchen exstirpierte, konstatierte die Schmerzhaftigkeit dieses Gebildes. Der Eingriff stellte ferner stets eine schwere Schädigung dar. 4 Tiere gingen innerhalb der ersten 30 Stunden zugrunde, die übrigen überstanden den Eingriff 3—4 Wochen. Sämtliche Versuchstiere zeigten eine auffallende Abmagerung bei teils gesteigerter Freßlust. Die Sektion ergab eine Blutüberfüllung der Unterleibsorgane und Verflüssigung des Darminhaltes, obwohl diarrhöische Stuhlentleerungen nicht beobachtet waren.

Lewin und *Boer* beobachteten nach partieller Exstirpation der Ganglien kräftigere Entwicklung der Restganglien. Bei den Tieren, die mehr oder weniger lange Zeit nach der Operation starben, konnte anatomisch außer dem Defekte der Ganglien keine andere Todesursache konstatiert werden. Nach Exstirpation nur eines Ganglions war die Lebensdauer der Tiere nicht beschränkt. Bei elektrischer Reizung der Ganglien entstand eine starke Parese der Därme, verbunden mit Diarrhöen und Meteorismus.

Exner und *Jaeger* sahen nach Exstirpation der Ganglien bei Katzen in den nächsten Wochen starke Abmagerung, Würgbewegungen und auffallend übelriechende, nicht diarrhöische Exkremente. Elektrische Reizung der Darmwand ergab bei kleiner Reizung bedeutend länger dauernde Darmkontraktionen als am normalen Tier.

Bei *Pinkus* starben Katzen, Kaninchen und Hunde 15—20 Stunden nach Exstirpation des Plexus. Bei der Sektion fand sich eine starke Hyperämie der Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarms, Hämorrhagien und Geschwüre. Letztere Veränderungen waren bei gleichzeitiger Vagotomie geringer.

Samuel sah bei der Katze nach Plexusexstirpation blutigen, diarrhöischen Stuhl und Schleimmengen im Darm, dessen Schleimhaut hyperämisch war.

Lamanski konnte unter zahlreichen Tieren nur einen Hund nach der Plexusexstirpation am Leben erhalten. Trotz reichlichen Futters und munteren Wesens zeigte dieser jedoch starke Abmagerung. Im Kot fanden sich unverdaute Speisen. In den nächsten Wochen nahm die Entkräftung zu, dann erholte sich das Tier allmählich.

Aldehoff und *Mering* fanden am Duodenalfistelhund nach Exstirpation der Ganglien die Magenentleerung normal, die Salzsäureabsonderung nicht herab-



gesetzt. Sie schließen, daß die Überführung des Mageninhaltes in den Darm und die Absonderung der Salzsäure unabhängig von Vagus, Splanchnicus und Plexus erfolgt.

Popielski beobachtete bei Hunden nach Exstirpation der Ganglien eine große Mortalität. Bei den überlebenden waren die Faeces flüssig und von anfangs blutiger, später weißlicher und grauweißlicher Farbe unter Beimengung großer Fetzen Darmepithels, später wechselten flüssige mit konsistenten Ausleerungen. Bei der Sektion fand sich eine starke Hyperämie von Magen und Darm, im Magen, Duodenum und oberem Dünndarm blutig gefärbte Flüssigkeit und Geschwüre.

Strehl hat bei Katzen nach Exstirpation des Plexus Heißhunger, Abnahme des Körpergewichtes und Durchfälle beobachtet, die später wieder aufhörten und mit festen Entleerungen unregelmäßig abwechselten. Die Faeces sahen oft tonartig aus und zeigten starke Schleimbeimengungen. Die längste Lebensdauer der Katzen war 2 Monate. Bei einer Sektion waren Magen und Darm eng kontrahiert, die Gefäße erweitert. Mit Ausnahme von 2 Fällen, bei denen stecknadelkopfgroße Ulcera im Magen sich befanden, waren Geschwüre nicht vorhanden.

v. Klecki beobachtete bei Katzen schwere Inanition und Erbrechen. Die Därme waren bei der Sektion meist kontrahiert und leer.

Adrian fand nach Plexusexstirpation eine Wirkung auf die Magen-Darmbewegungen, keine auf die Magensekretion.

Lustig bemerkte weder eine organische noch funktionelle Störung des Magen-Darmtractus. Er stellte nur Veränderungen der Niere fest und eine zunehmende Abmagerung.

Oddo kam bei Nachuntersuchungen zum gleichen Ergebnis.

Bonome stellte Atrophie des *Meißner*schen und *Auerbach*schen Plexus fest.

Talma setzte durch einen leichten Reiz der Plexus die Darmperistaltik herab, steigerte sie durch einen starken Reiz bis zu Krämpfen.

Pye-Smith, Lander-Brunton, Budge, Moreau fanden einen Zusammenhang zwischen einigen Teilen des Ganglion coeliacum und der Darmsekretion.

Contejieu bemerkte nur vorübergehende Störungen am Magen.

Bonome, Frambusti, Carazzoni erwähnen keine organische Läsion des Magens nach Plexusexstirpation.

Lewin und *Boer* fanden Ecchymosen am Magen.

Marassini erwähnt keine Schleimhautläsionen, wohl aber Appetitlosigkeit und Herabsetzung der Peristaltik.

Kawamura konnte bei Kaninchen durch Plexusexstirpation Magengeschwüre hervorrufen, bei Hunden nicht.

Dalla Vedova erzielte durch Verletzung des Plexus hämorrhagische und ulceröse Schleimhautveränderungen am Magen.

Donati konnte nach Exstirpation Blutungen nicht beobachten.

Gundelfinger erzielte sowohl durch elektrische Reizung wie durch Exstirpation des Plexus coeliacus regelmäßig Defekte in der Schleimhaut des Magens oder des Duodenums.

Stierlin hat an 7 Hunden den Plexus exstirpiert. 4 der Tiere starben schon im Laufe der ersten Tage, 3 überlebten den Eingriff wochenlang. Es waren bei ihnen öftere Stuhlentleerungen bei dünnem bis breiigem Kot zu konstatieren, und das Körpergewicht nahm ab. Röntgenologisch fand *Stierlin*, daß sich der Magen bereits nach 2 Stunden entleert hatte und daß im Magen starke peristaltische Bewegungen auftraten. Stehende Spasmen wurden nicht beobachtet. Dagegen schien der gesamte Tonus des Magens erhöht. Pylorusspasmen traten nicht auf. Die Hunde wurden einige Wochen, beziehungsweise Monate nach der Operation getötet. Bei der Sektion fand sich die Schleimhaut stark hyperämisch. An verschiedenen Stellen der Magenschleimhaut waren bei 3 Hunden Erosionen zu sehen, wirkliche Ulcera jedoch bei keinem der Tiere.



Ich *exstirpierte den Plexus coeliacus* bei 5 Hunden und 1 Katze. In Morphium-Äthernarkose und nach 24stündigem Fasten wurde die Bauchhöhle durch Mittelschnitt oder Transrectalschnitt eröffnet und zunächst das linke Ganglion aufgesucht, das sich, nachdem Därme und Magen durch feuchte Kochsalzkompressen beiseite gedrängt waren, dadurch zu Gesicht bringen ließ, daß die Niere nach unten gedrückt wurde. Es kam dann die Nebenniere zu Gesicht und medial oberhalb davon das linke Ganglion coeliacum. Es wurde mitsamt seinen umgebenden Nervenfasern exstirpiert, dann wurde von rechts her nach Durchtrennung des Ligamentum hepatorenale das rechte Ganglion coeliacum medial oberhalb der rechten Nebenniere aufgesucht, wobei die Cava oft hinderlich war und vielfach etwas gelöst und beiseite gezogen werden mußte. Schließlich war die Aorta, Coeliaca und Meseraica superior vollkommen skelettiert.

Die Manipulationen an den *Ganglien* schienen außerordentlich *schmerzhaft* zu sein, denn trotz der Narkose zuckten die Tiere häufig oder gaben Wehlaute von sich. Die Operation wurde ferner von den Tieren sehr schwer überwunden und hatte eine *hohe Mortalität.* Vorherige Durchtrennung der Splanchnici scheint die Gefahr zu vermindern.

Von den *fünf Hunden* starben drei in den ersten 24 Stunden nach der Operation. Bei dem einen (*Prinz I*), der die Operation nur wenige Stunden überlebt hatte, ergab sich bei der Sektion nur eine Hyperämie und Kontraktion des Dünndarms. Der 2. Hund (*Prinz II*), der fast einen Tag lebte, hatte einen *zu Bleistiftdicke kontrahierten Darm* mit stark erweiterten Gefäßen. Die Schleimhaut war graurot und mit *zähem, blutigem Schleim* bedeckt. Erosionen oder Defekte fanden sich nicht. Bei dem 3. Hund (*Flink*) war ebenfalls der Magen stark kontrahiert und injiziert, der Dünndarm kleinfingerdick, die Schleimhaut von Magen und Darm graurot und geschwollen, und im Inneren des Magens und Darms fand sich zäher, blutiger Schleim. Im Pylorusmagen und oberem Duodenum waren mehrere *linsen- bis kleinfingernagelgroße Schleimhautdefekte mit hämorrhagischer Umgebung* zu sehen. Die mikroskopische Untersuchung dieser Stellen ergab eine noch nicht vollständige Nekrose der Mucosa, aber noch kein ausgebildetes Geschwür. Die Venen und Arterien waren maximal gefüllt und ließen beginnende Stase erkennen.

Von den beiden Hunden, die die Operation längere Zeit überstanden, war der eine (*Scherri*) mehrere Wochen recht krank und nahm wenig Nahrung zu sich. Dann besserte sich der Zustand, der Hund zeigte sogar eine starke Freßlust und munteres Wesen, magerte dabei aber erheblich ab und entleerte sehr häufig anfangs dünnen, wie gespritzten, dann abwechselnd festen und breiigen Kot, der makroskopisch Blut und zahlreiche unverdaute Speisereste enthielt. Nach etwa 4 Wochen



trat ein Umschwung ein. Die Gewichtsabnahme sistierte, und nach einigen Monaten nahm der Hund sogar wieder zu. Die Kotentleerungen wurden nach und nach normal, und nach $^3/_4$ Jahren war der Hund recht gut genährt und unterschied sich nicht von gesunden Hunden. Bei der Tötung und Sektion zeigten Magen und Darm in Weite, Form und Färbung durchaus normale Verhältnisse.

Bei dem anderen, überlebenden Hunde (*Flora*) war der Verlauf weniger günstig. Er erholte sich (gleichzeitige Splanchnikotomie) zwar von der Operation, war sehr lebhaft und zeigte starke Freßbegier, der Kot war am ersten Tage dünn, dann breiig, erfolgte mehrmals täglich und enthielt sehr viel unverdaute Speisereste und chemisch Blut. In der Folgezeit unterschied sich der Hund von normalen nur dadurch, daß er eine *unstillbare Freßlust* zeigte und mehrfach am Tage bald breiige, bald feste Kotentleerungen hatte, denen unverdaute Speisen beigemengt waren. Dabei magerte der Hund mehr und mehr zum Skelett ab. Nach 3 Monaten stellte sich eine zunehmende Entkräftung ein, die dann bald zum Tode führte. Die *Sektion* ergab *hochgradige Abmagerung*, glattes, spiegelndes Peritoneum, nirgends Adhäsionen. Der *Darm war blutreich*, zu Kleinfingerdicke *kontrahiert*, der Magen mit Speisen gefüllt und ebenfalls kontrahiert. Am aufgeschnittenen Magen und Duodenum und oberen Dünndarm war die Schleimhaut blaß-graurot und wies nirgends Ulcera auf.

Die *Katze*, bei der nach Plexusexstirpation ein *experimentelles Bauchfenster* angelegt war, starb wenige Stunden nach der Operation an den Folgen des Eingriffes. Auffallend war bei der Sektion besonders die starke Kontraktion des Magens, der kaum vom Darm zu unterscheiden war.

Die gemeinsam mit *Hermann Meyer* ausgeführten *Röntgenuntersuchungen* ergaben bei dem ersten der überlebenden Hunde (*Scherri*) 17 Tage sowohl wie 2 Monate nach der Operation eine schnelle Magenentleerung und vor allem eine *außerordentliche Beschleunigung der Darmtätigkeit*. Bei der nach 14 Monaten ausgeführten Durchleuchtung war nur die langsame Entfaltung des Pylorusmagens auffallend, während sich im übrigen der sonstigen Besserung des Zustandes entsprechend die Motilität des Magens und Darms in normalen Grenzen hielt. Bei dem 2. Hunde (*Flora*), der 6 Tage und 5 Wochen nach der Operation durchleuchtet wurde, fand sich eine *erhebliche Hypermotilität des Dünndarms mit Verkürzung der Entleerungszeit*, während am Dickdarm Abweichungen nicht feststellbar waren. Der Magenbefund ergab bei der ersten Untersuchung einen guten Tonus und gute Motilität, die aber in physiologischen Grenzen blieb, während bei der zweiten Durchleuchtung eine Hyperperistaltik des Magens und eine Beschleunigung und Verkürzung der Austreibung unverkennbar waren.

Gleichzeitige Eingriffe an sympathischen und parasympathischen Nerven.

Nach den Vorbemerkungen über die Physiologie der vegetativen Nerven ist es verständlich, daß durch die bisher ausgeführten Eingriffe an einer Nervenbahn infolge Übergewichts des Antagonisten die Selbststeuerung der Eingeweide aus dem Gleichgewicht kommen mußte. Es sind deshalb Versuche unternommen, die die sympathische und parasympathische Nerveninnervation gleichzeitig zu stören versuchten.

v. Benczur fand, daß Tiere mit durchschnittenen extraintestinalen Nerven eine unregelmäßige, meist träge Peristaltik haben. Bei Reizwirkung auf den Darm ist die Peristaltik bei diesen Tieren viel mehr gesteigert als bei normalen Tieren.

Hotz sah nach doppelseitiger Durchschneidung von Vagus und Splanchnicus allein die Ausschaltung des Splanchnicuseinflusses zur Geltung kommen. Die Kaninchen konnten die doppelseitige Ausschaltung beider Nerven ohne dauernde Schädigung überstehen. *Hotz* fand eine Übereinstimmung der Kurven unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, bei der Splanchnikotomie, bei der Peritonitis im Zustande der vasomotorischen Lähmung, bei der Kombination von Vagus- und Splanchnicusresektion und bei der Vagotomie, wenn sich sekundär eine Peritonitis entwickelt. In allen Fällen sei das Wesentliche für den Darm die Unterbrechung der Splanchnicusbahn. Ob dies operativ geschehe oder durch toxische Wirkung im Verlauf der Peritonitis, sei gleichgültig.

Rheinboldt stellte an dem der extraintestinalen Nerven beraubten Magenblindsack ebenso wie an dem nach *Heidenhain* operierten „kleinen Magen" Unterschiede in seiner Tätigkeit gegenüber dem normalen Magen fest.

Nach *Cannon* sind nach Durchschneidung der Splanchnici und Vagi die peristaltischen Wellen am Magen vor dem Röntgenschirm normal tief. Anfangs ist eine Verzögerung der Austreibungszeit vorhanden, die später normalen Verhältnissen Platz macht. Bei der Autopsie wurde der Magen gewöhnlich stark kontrahiert gefunden.

Magnus stellte fest, daß nicht nur die kombinierte Ausschaltung der Splanchnici und Vagi, sondern auch gleichzeitige Exstirpation der Ganglia coeliaca und Durchschneidung und Degeneration der prä- und postganglionären Fasern peripher davon die Magentätigkeit unbeeinflußt läßt.

Modrakowsky und *Sabat* fanden röntgenologisch nach Durchschneidung sämtlicher Nerven neben der Arteria coeliaca und meseraica superior sowie der mesenterialen Nerven bis unterhalb der Arteria meseraica inferior in den ersten Tagen große Mengen Flüssigkeit im Magen (Hypersekretion) und oft Hämorrhagien. Später war die Verweildauer im Magen verkürzt. Bei Hunden, denen außerdem noch die Vagi durchschnitten waren, sollen die Erscheinungen ähnlich gewesen sein.

Stierlin exstirpierte in zwei Sitzungen bei zwei Hunden zunächst den Plexus coeliacus und durchschnitt dann subdiaphragmatisch die Vagi und beobachtete im Anschluß an den zweiten Eingriff Magen und Darm in der mit Kochsalzlösung gefüllten Bauchhöhle. Er machte die Beobachtung, daß die Magenperistaltik außerordentlich lebhaft war und tiefe Kontraktionen auftraten. Das Antrum pylori wurde zu einem fingerdicken weißen Wulst kontrahiert, der sich knorpelhart anfühlte. *Stierlin* schließt daraus, daß der sämtlicher zuführender Nerven beraubte Magen nicht nur seine Peristaltik behält, sondern sogar lebhaft gesteigerter, krampfhafter Peristaltik fähig ist.

Pal stellte fest, daß der isolierte Dünndarm bei künstlicher Durchblutung oder in Ringerflüssigkeit unter Sauerstoffzufuhr lange Zeit Bewegungen von normalem Typus ausführt.



Ergebnis und Kritik der Experimente.

Ziehen wir das Facit aus unseren Versuchsreihen und vergleichen sie mit den Ergebnissen anderer Autoren, so ergibt sich für den Magen-Darmkanal zunächst die Bestätigung der alten *Pflüger* schen Lehre von dem *erregenden Einfluß des Vagus* und dem *hemmenden Einfluß des Splanchnicus*. Diese Nerven lösen aber *nicht Bewegung oder Funktion direkt* aus, sondern sie *beschleunigen oder hemmen den Ablauf intramural entstandener Reflexe*.

Weder Vagus- noch Splanchnicusausfall bedingt beim Tier unter sonst normalen Verhältnissen schwere Gesundheitsstörungen. Durch die Ausschaltung einer Nervenbahn wird aber infolge Überwiegens des Antagonisten der Ablauf der Magen-Darmtätigkeit verändert. Der *Vaguseinfluß* erstreckt sich dabei in erster Linie aut den *Magen*, der *Splanchnicuseinfluß* auf den *Darm*. *Vaguslähmung* hat eine *Atonie* und eine *Herabsetzung der Motilität des Magens* zur Folge, während die Tätigkeit des Darms nicht wesentlich gestört zu sein scheint. *Splanchnicuslähmung* bewirkt eine geringe *Hypertonie* und Motilitätssteigerung des Magens, und eine erheblichere *Hypertonie* und *Hypermotilität des Dünndarms*. Der Dickdarm ist in beiden Fällen am wenigsten betroffen.

Eingriffe *am Plexus coeliacus* verursachen *schwere Störungen*. Die Operationen an ihm sind lebensgefährlich. Bei erhaltener Splanchnicusbahn verläuft die erste Operationswirkung im Sinne eines *Schocks*. Als weitere Folgen des Plexusausfalls ist eine *Hypertonie* und *Hypermotilität* höchsten Grades, verbunden mit *Gefäßlähmung*, zu verzeichnen. Die schwersten Störungen treten am *Dünndarm* auf, die geringsten am Dickdarm. Wir sehen stärkste Kontraktion und Hyperämie der Darmschlingen, blutig schleimigen Darminhalt und eine derartige Steigerung der Dünndarmmotilität, daß die Nahrung nicht ausgenutzt werden kann und nur zum Teil verdaut wieder erscheint. Infolge der geringen Beteiligung des Dickdarms sind Durchfälle nicht immer vorhanden, aber stets eine häufigere Kotentleerung. Dem entspricht zunehmende Abmagerung und Entkräftung bei Heißhunger und reichlicher Nahrungsaufnahme.

Die Störungen nach Vagus- und Splanchnicusausfall sind bis zu einem gewissen Grade, aber nicht völlig *ausgleichsfähig*, die nach Plexusausfall nur dann, wenn Reste des Plexus zurückgeblieben sind, was, wie schon betont, nie mit Sicherheit zu vermeiden ist. Der Ausgleich nach Vago- und Splanchnikotomie dürfte so zu erklären sein, daß der Tonus in einem Gebiete nach Ausfall des Antagonisten allmählich nachläßt. Der Ausgleich nach Plexusexstirpation beruht auf einer kompensatorischen Hypertrophie der Restganglien und Umschaltung der Reize auf andere Maschen und Knoten der retroperitonealen Ganglien-geflechte.



Die *Deutung der Störungen*, die nach Exstirpation des *Plexus coeliacus* auftreten, ist schwierig. Röntgenologisch und autoptisch stehen die Erscheinungen des Ausfalls der sympathischen Komponente, Hypermotilität, Hypertonie und Gefäßlähmung im Vordergrunde. Es drängt sich daher unwillkürlich das Bild des angekurbelten Motors mit versagender Steuerung und Bremsvorrichtung auf. Es wäre denkbar, daß auch auf geringe Reize, wie sie physiologischerweise etwa vom Darminhalt ausgelöst werden, infolge des Mangels von Hemmungseinflüssen ein unverhältnismäßig großer Ausschlag erfolgte. Aber da andererseits wenigstens für den Dünndarm mit der Exstirpation des Plexus coeliacus auch der erregende Vaguseinfluß größtenteils ausgeschaltet ist, so sind die schweren Störungen damit noch nicht restlos erklärt. Verständlicher werden sie, wenn man annimmt, daß die großen Ganglienkomplexe nicht nur die Aufgabe haben, eine Zwischenstation für die langen sympathischen und parasympathischen Bahnen auf dem Wege zwischen Eingeweide und Zentralnervensystem zu sein, sondern daß sie auch als *selbständige Schaltstationen* dienen für Reflexe, die hier von efferenten auf afferente Mesenterialnerven umgeschaltet werden.

Gegen die *Reizversuche* der vegetativen Nerven mittels des faradischen Stromes ist einzuwenden, daß sie mit physiologischen Reizen auch nicht entfernt zu vergleichen sind. Der elektrische Reiz wirkt stets nur momentan, über Dauerstörungen sagt seine Wirkung gar nichts aus. Die langen vegetativen Nerven führen ferner sowohl zentrifugale wie zentripetale Bahnen. Reizung des nicht durchschnittenen Nerven muß deshalb ganz andere Wirkungen haben als Reizung des durchschnittenen. Durchtrennen wir aber den Nerven und reizen den peripheren Stumpf, so sehen wir nicht nur die Folgen der Reizung der zentrifugalen Fasern, sondern auch die Folgen des Ausfalls der zentripetalen Leitung. Reizung des intakten Vagus am Halse verursacht, wie *Klee* nachwies, Schluß des Pylorus, Öffnung der Cardia und Erbrechen. Reizung des peripheren Stumpfes nach Vagotomie am Halse bewirkt Schluß der Cardia, Öffnung des Pylorus und darmwärts gerichtete Peristaltik. Es verlaufen schließlich im Vagus nicht ausschließlich anregende und im Splanchnicus nicht ausschließlich hemmende Fasern. Als erste, wenn auch rasch vorübergehende Wirkung der elektrischen Vagusreizung wird eine Hemmung der Magenbewegungen beschrieben, und durch Reizung des Splanchnicus konnte eine Kontraktion des Pylorus hervorgerufen werden. Unter physiologischen Verhältnissen ist die isolierte Innervierung der verschiedenen in einem Nerven zusammengefaßten Bahnen anzunehmen, im Experiment ist sie unmöglich.

Ist der nervöse Zusammenhang der Eingeweide mit dem Zentralnervensystem aufgehoben wie am Magen nach Durchschneidung von Vagus und Splanchnicus, so arbeitet die Magenmaschine automatisch

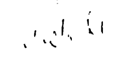


weiter, und zwar weit besser, als wenn nur ein Teil der Nervenverbindungen gelöst wäre, d. h. also, Vagus *oder* Splanchnicus durchtrennt ist, da sonst eine unkoordinierte Tätigkeit, eine gewisse Ataxie, zustandekommt. Die nach Durchtrennung von Vagus *und* Splanchnicus auftretende automatische Tätigkeit vermag durch äußere Umstände weder beschleunigt noch gehemmt zu werden, ebenso können Betriebsstörungen nicht nach dem Zentrum gemeldet werden.

Ein starker körperlicher Schmerz bewirkt einen augenblicklichen Stillstand der Magen-Darmbewegungen, aber nur, wenn die Splanchnicusbahn erhalten ist. Eine unbekömmliche oder schädliche Speise reizt zum Erbrechen. Nach Durchtrennung von Vagus oder Splanchnicus kommt der Brechakt nicht zustande (*Klee*).

Wenngleich also, wie wir gesehen haben, alle Bewegungsreflexe unabhängig von extraintestinalen Nerven in der Wand des Verdauungsrohres selbst geschlossen werden, so ist es für das *reibungslose Ineinandergreifen* der komplizierten Maschinerie des Organismus doch außerordentlich wichtig, daß die Vorgänge in den inneren Organen den Vorgängen im übrigen Körper angepaßt werden, und daß andererseits Störungen von seiten der inneren Organe rechtzeitig nach dem Zentrum gemeldet werden. Das ist die Aufgabe der langen vegetativen Bahnen. Darin liegt auch der Grund, weshalb der Ausfall einer Nervenbahn unter sonst normalen Verhältnissen klinisch so geringe Störungen macht. *Verhängnisvoll wird eine Innervationsstörung erst unter pathologischen Bedingungen.* Ist *dann* die zentripetale oder zentrifugale Nervenleitung unterbrochen, so kann es zur Katastrophe oder wenigstens zu schweren Schädigungen kommen. Solche Verhältnisse lassen sich im Tierexperiment schwer erzeugen. Auch bei Ausschaltung nur einer Nervengruppe, wobei die feststellbaren Veränderungen deutlicher sind, wird das Tierexperiment mit stets relativ kurzer Beobachtungszeit kein eindeutiges Bild geben und die Störungen eher geringer erscheinen lassen, als sie in Wirklichkeit sind. Daß die Wechselwirkung zwischen cerebrospinalen und vegetativen Bahnen bei dem hochdifferenzierten Nervensystem des Menschen sehr viel größer sein muß als beim Tier, bedarf keiner Beweise.

Ich habe versucht, durch Kombination von mechanischer und nervöser Magen-Darmstörung Bedingungen zu schaffen, die pathologischen Verhältnissen ähneln, indem ich gleichzeitig eine Duodenalverengerung und eine Vagotomie ausführte. Es ergab sich, daß ein Hindernis, das der normal innervierte Magen überwindet, für den unter einseitigem Nerveneinfluß stehenden schwerste Krankheitserscheinungen und auch den Tod zur Folge haben kann. Durch Änderungen der Versuchsbedingungen konnte aber auch veranschaulicht werden, in wie hohem Maße eine Anpassung eintreten kann. Bestand die Stenose schon längere Zeit vor der Vagotomie, so war die Muskulatur der vor dem Hindernis gelegenen



Partie so hypertrophisch geworden, daß sie auch nach Ausschaltung des erregenden Vaguseinflusses überwunden wurde. Bestand der Vagusausfall längere Zeit vor den Anlegung der Stenose, so war der hemmende Sympathicustonus so gering geworden, daß ebenfalls keine Katastrophe eintrat. War nur eine Stenose hergestellt und Vagus- und Splanchnicusbahn intakt geblieben, so reagiert Magen und Duodenum mit Hypermotilität und Hypertonus, wie röntgenologisch festzustellen war, und das Hindernis wurde nach einiger Zeit genommen.

Die Schwierigkeit der experimentellen Pathologie der vegetativen Nerven liegt darin, daß wir die Bedingungen, unter denen es im kranken Organismus zu Innervationsstörungen kommt, schwer nachahmen können. Wir können bei sonst gesunden Tieren Nerven völlig ausschalten oder einen intensiv und plötzlich einsetzenden Reiz ausüben. Eine Erkrankung entsteht aber meist aus einem Komplex von Bedingungen. Ich bin weit entfernt, in dem Ulcus ventriculi, das sich nach Splanchnikotomie entwickelte, einen Beweis für die neurogene Ulcustheorie zu sehen. Wohl aber glaube ich daraus folgern zu können, daß *eine* Komponente der Ulcusgenese eine Innervationsstörung ist oder sein kann. Bei diesem Hunde waren zufällig die übrigen Bedingungen schon vorhanden, bei den anderen Splanchnikotomierten nicht. Ebensowenig glaube ich, daß das klinische Bild der akuten Magenatonie und des sogenannten duodeno-jejunalen Darmverschlusses durch Vaguslähmung oder Steigerung des Sympathicustonus zustande kommt. Aber die Innervationsstörung ist *eine* der Bedingungen, die das Krankheitsbild entstehen lassen.

Wir wissen jedenfalls von der Pathologie der vegetativen Nerven noch viel zu wenig, als daß wir berechtigt wären, am Menschen aus therapeutischen Gründen Eingriffe an diesen Nerven vorzunehmen, wie es von einigen Autoren vorgeschlagen ist (*Exner*, *Bircher*, *Stierlin*, *Braun*), denn wenn wir einen Spasmus, eine Hypermotilität, eine Atonie oder ein Ulcus feststellen, so ist damit noch lange nicht gesagt, daß diese Erscheinungen durch extraintestinale Nerveneinflüsse zustandegekommen sind. Daß sie dadurch zustandekommen *können*, darf als erwiesen gelten.

Literaturverzeichnis.

Adler, Med. Klinik 1919, Nr. 20. — *Adrian*, Eckhards Beiträge zur Anat. u. Physiol. **3**. 1862. — *Aldehoff* und *Mering*, Verhandl. des Kongresses f. inn. Med. 1899, S. 332. — *Anglesio*, zitiert nach *Gruber*. — *Antonini*, zitiert nach *Gruber*. — *Basch*, zitiert nach *L. R. Müller*. — *Bayliss* und *Starling*, Journ. of physiol. **24**, Heft 2, S. 99. — *v. Benczur*, Internationale Beiträge zur Pathologie der Ernährungsstörungen **1**. 1910. — *Behnecke*, Verhandl. der Dtsch. pathol. Gesellsch. 1908. — *v. Bergmann*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4.; Berl. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 22 und 23; 1913, Nr. 51; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, Heft 2;



Verhand. der Dtsch. Gesellsch. f. Chirurg. 1913. — *v. Bergmann* und *Lenz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 31. — *Bickel*, Internationale Beiträge zur Pathol. d. Ernährungsstörung **1**. — *Bircher*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 25. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1920, Nr. 49. — Verhandl. der Schweizer Gesellsch. f. Chirurg. — *Boehm*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **72**. 1913; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. 1911; Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 27. — *Bonome*, Arch. per le scienze med. **14**. 1890; zitiert nach *Zironi*. — *Borchers*, Zentralbl. f. Chirurg. 1920 Nr. 51; Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **122**, 547; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **162**, 29. — *Borodenko*, Internationale Beiträge zur Pathol. u. Therap. der Verdauungsstörungen **1**, Heft 1. — *v. Braam-Houckgeest*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**, 266. 1872. — *Brandt*, Zeitschr. f. angew. Anatomie u. Konstitutionsl. **5**, 302. — *Braun*, Zentralbl. f. Chirurg. 1920, Nr. 29. — *Braun* und *Seidel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **17**. — *Budge*, Verhandl. der kais. Leop. Carol. dtsch. Akad. d. Naturforscher **27**. 1859. — *Buerger* und *Churchmann*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **16**. — *Buhre*, Dtsch. med. Wochenschr. Jahrg. 46, 1920, S. 93. — *Cannon*, Americ. journ. of physiol. **13**, 22. 1905; **15**, 25. 1906; **12**, 387. 1914; **17**, 429. 1906 und Zentralbl. f. Physiol. **20**, 613. 1906; Americ. journ. of physiol. **6**, 251. 1902. — *Cannon* und *Murphy*, Americ. journ. of physiol. **6**. 1902; Ann. of surg. **43**. 1906. — *Carrazoni*, zitiert nach *Zironi*. — *Contejean*, These de Paris 1912; zitiert nach *Zironi*. — *Cresimone*, zitiert nach *Gruber*. — *Dalla Vedova*, Arch. f. Verdauungskrankh. **8**, 255 und 411. 1902. — *Denk*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 41. — *Deutsch-Hoffmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 15. *Disse*, **2** Arch. f. mikroskop. Anat. **63**. — *Donati*, Arch. f. klin. Chirurg. **73**, **908**; Zentralbl. f. Chirurg. 1904, Nr. 12. — *Durante*, Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1920, S. 654. — *Ebstein*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **2**. — *Eppinger* und *Heß*, Samml. klin. Abhandl. über Pathol. u. Therap. 1910, Heft 9, S. 10; Berlin-Hirschwald 1910; Zeitschr. f.klin. Med. **67**; Wien. klin. Rundschau 1909, Nr. 47. — *Exner*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **3**, 576. — *Exner* und *Jäger*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirug. **20**, Heft 4. — *Exner* und *Schwarzmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, H. 38; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. — *Friedberg*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**. — *Friedländer*, Arch. f. klin. Chirurg. **72**. — *Fröhlich*, Med. Klinik 1911, S. 305. — *Fröhlich* und *Hans H. Meyer*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. — *Gruber*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35; Arch. f. klin. Med. **110**. 1910; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **25**. — *Gundelfinger*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **30**. — *Gundermann*, Arch. f. klin. Chirurg. **101**. — *v. Haberer*, Therap. Monatshefte 1920, Nr. 20. — *Haeller*, Ref. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 22; Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 14. — *Hart*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. — *Haudek*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31 u. 32. — *Heubner*, Zentralbl. f. Physiol. Jahrg. 27, S. 635. — *Hoffmann*, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11; 1920, Nr. 34; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27. — *Hotz*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **21** und **20**. — *Kappis*, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **115**, 101; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**; Med. Klinik 1920, Nr. 16. — *Kast* und *Meltzer*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **19**, 586. — *Katsch* und *Borchers*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, 225. — *Katsch*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**. 1913. — *Katschkowsky*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **84**. — *Kaufmann*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32. — *Kawamura*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **109**; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. — *Keith*, The Lancet **2** **1915**; zitiert nach *Westphal*. — *Keppich*, Gesellsch. d. Ärzte Wiens 25. II. 1921; Ref. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 11; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 11; Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 17. — *v. Klecki*, Zentralbl. f. Physiol. 1896, S. 61. — *Klee*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **154**, 552; **145**; Münch. med. Wochenschr. 1914,



Nr. 19; Kongreß f. inn. Med. Ref. Münch. med. Wochenschr. **1920**, Nr. 21; Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1912. — *Krehl*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd., S. 278. 1892. — *Kreidl* und *Müller*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **116**, 159. — *Kreidl*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **116**, 115. — *Kulenkampff*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 14 und 15. — *Lamanski*, Zeitschr. f. rat. Med. **28**, 59. 1866. — *Lander Brunton*, Trattato di farmacol. Milano 1891. — *Landois*, Lehrbuch der Physiol. 1919. — *Langley*, Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 2, Abt. 2, S. 818. — *Langley* und *Magnus*, Journ. of physiol. **33** und **34**. — *Lewin* und *Boer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 217. — *Lehmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 33. — *Lichtenbelt*, Jena 1912. — *Litthauer*, Arch. f. klin. Chirurg. **113**, 712; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **195**. — *Lorenzy*, Rassegna di sc. mediche. 1903. — *Lustig*, Zentralbl. f. Physiol. 1889, S. 277. — *Magnus*, Ergebn. d. Physiol. Jahrg. 6 1908; Jahrg. 2 1903; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **102**, 394; **102** und **103**, 515. Handbuch der phys. Methodik Tigerstedt Bd. 2, Abt. 2; 29. Kongreß f. inn. Med. 1912. — *Marassini*, Arch. per le scienze med. **27**. 1903. — *Marchetti*, Rif. med. 1906, Nr. 50; zitiert nach *Zironi*. — *Martini*, Policlino, sez. chirurg. 1905 und 1906; zitiert nach *Zironi*. — *Modrakowsky* und *Sabat*, Verhandl. der Dtsch. Rönt. Gesellsch. 9. Kongreß 1913. — *Moreau*, zitiert nach *Zironi*. — *Müller, Albert*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **104**. — *Müller, L.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **106**. — *Müller, L. R.*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **18**; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**; Verhandl. des 26. Kongresses f. inn. Med.; Arch. f. klin. Med. **89**; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 13; Arch. f. klin. Med. **101**; Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 21; Das vegetative Nervensystem. Berlin 1920. — *Müller* und *Hessky*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **22**. — *Neugebauer*, Zentralbl. f. Chirurg. **7**. 1921. — *Nicolaysen*, Ref. Zentralorgan **8**, **66** und **7**, 454; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **167**, 243. — *Nieden*, Ref. Zentralbl. f. Chirurg. **19**, Nr. 21. 1921. — *Oddi*, Lo Sperimentale 1891. — *v. Openchowsky*, Dtsch. med. Wochenschr. 1889; Arch. für (Anat. u.) Phys. 1889. — *Pal*, Wien. med. Wochenschr. 1910, Nr. 39; Wien. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 29. — *Palmulli*, zitiert nach *Gruber*. — *Pawlow*, Übers. Walther, Wiesbaden 1898. — *Peiper*, Zeitschr. f. klin. Med. **17**. — *Perman*, Arkiv for Zoolog. **10**, Nr. 10, zitiert nach *Westphal*; Ref. Zentralbl. f. Chirurg 1920, Nr. 26a. — *Petrivalsky*, Zentralbl. f. Chirurg. **5**. 1915. — *Pinkus*, Inaug.-Diss. Breslau 1856. — *Pye-Smith*, zitiert nach *Zironi*. — *Rheinboldt*, Internat. Beitr. zur Pathol. d. Ernährungsstörungen Bd. I. — *Rost*, Pathol. Physiol. des Chirurg. Leipzig 1920. — *Rubaschoff*, zitiert nach *Klee*. — *Saitta*, Gazz. degli osped. di Roma 1900, Nr. 57, zitiert nach *Zironi*. — *Samuel*, Wien. med. Wochenschr. 1856, Nr. 30. — *Schiff*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 15. — *Singer*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 20. — Med. Klinik 1916, Nr. 28. — *Stierlin*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **152**, S. 358; Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36; Zeitschr. f. klin. Med. **70**; Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 796. — *Strehl*, Arch. f. klin. Chirurg. 75; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **50**, 411. — *Talma*, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 36. — *Thies*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**, 415. — *Tigerstedt*, Lehrbuch der Phys. — *Trambusti*, zitiert nach *Zironi*. — *Vogt*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1898, Abt. Phys. S. 405. — *Westphal*, Arch. f. klin. Med. **114**, 321; Arch. f. klin. Med. 1913; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**. — *Westphal* und *Katsch*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. — *van Yzeren*, Zeitschr. f. klin. Med. **43**, 181. — *Zironi*, Arch. f. klin. Chirurg. **91**.



(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin und der Deutschen Hochschule für Leibesübungen.)

Ergographische Untersuchungen über den Einfluß der Diathermie auf das Leistungsvermögen menschlicher Muskeln.

Von

Erich Schilf und **Walter Sauer,**
Assistent d. Instituts cand. med.

Einleitung.

Kowallek[1]) hatte unter der Leitung von *Gildemeister* Messungen des Armvolumens mit Hilfe der plethysmographischen Methode bei elektrischer Heizung (Diathermie) gemacht. Wir beziehen uns bei der von uns in vorliegender Arbeit gestellten Frage auf eines der Ergebnisse dieser Arbeit, nach dem „lokale elektrische Erwärmung mit geringer elektrischer Energie lokale Gefäßerweiterung und damit Volumenvergrößerung und Erhöhung der Hauttemperatur des betroffenen Gebietes bewirkt".

Es wurde also durch die Diathermie eine Hyperämie eines abgegrenzten Körperabschnittes erreicht, wie sie ja auch durch eine Wärmeapplikation — heißer Umschlag, Heißluft — zustande kommt. Ob diese stärkere Durchblutung nur in der Haut oder auch in den unter der Haut liegenden Muskeln stattfindet, diese Frage wurde von *Kowallek* zwar erörtert, aber nicht entschieden.

Allerdings liegen schon Untersuchungen ähnlicher Art vor. So hatte *Ernst Weber* am hiesigen Institut, in nicht veröffentlichten Versuchen, einmal das Volumen einer Extremität eines Hundes vor und dann nach der Enthäutung bei einer nach der Hirnreizmethode hervorgerufenen Blutverschiebung plethysmographisch gemessen. Er fand in beiden Versuchen eine gleichsinnige Änderung der plethysmographischen Kurve im Sinne der Zunahme des Volumens. Hierdurch hatte *Weber* bewiesen, daß die von ihm hervorgerufene Blutverschiebung beim Hunde auch in dem unter der Haut liegenden Gewebe stattfindet.

Von *Weber* abweichende Feststellungen hatte *Doi*[2]) gemacht. *Doi* reizte die hinteren 7—9 Wurzeln beim Frosch und stellte eine Vasodila-

[1]) *A. Kowallek*, Über die Einwirkung hochfrequenter Wechselströme auf den Körper. Arch. f. Physiol. 1919, S. 263.

[2]) *Yasukazu Doi*, On the existence of antidromic fibres in the frog and their influence on the capillaries. Journ. of physiol. **54.** Nr. 4. S. 227. 1920.



tation in der hinteren Extremität fest. Er benutzte sowohl die direkte Beobachtung der Capillaren der Schwimmhaut des Frosches als auch die Plethysmographie. Er fand bei mechanischer Reizung der hinteren Wurzeln eine plethysmographisch gemessene Volumenzunahme, die ausblieb, wenn die Haut entfernt wurde. Aus den Versuchen von *Weber* und *Doi* geht hervor, daß, die Richtigkeit beider Tatsachen vorausgesetzt, die am Plethysmographen festgestellten Blutverschiebungen sowohl in der Muskulatur als auch in der Haut stattfinden können. Allerdings sind die Feststellungen bei 2 Versuchstieren gemacht worden, die in der Tierreihe weit voneinander entfernt sind. Man ist also bei der Blutverschiebung, die *Kowallek* hervorgerufen hatte, nicht ohne weiteres in der Lage, anzugeben, ob sie in der Haut oder in der Tiefe stattgefunden hat.

Wenn wir eine Erweiterung auch der Muskelgefäße annehmen, so wird diese Blutzunahme eine gesteigerte Leistungsfähigkeit des von der lokalen Heizung betroffenen Muskelgebietes zur Folge haben. Die erhöhte Leistungsfähigkeit wird sich vor allem bei einem schon durch Arbeit ermüdeten Muskel zeigen.

Diese Annahme ist auch schon von *Kowallek* gemacht worden. Er hatte ergographische Versuche angestellt, um den Einfluß der Diathermie auf die Leistungsfähigkeit des Muskels zu studieren. Er fand aber, daß die willkürlich am Ergographen geleistete Arbeit von psychischen Faktoren abhängig ist. Denn es trat schon eine Vermehrung der Arbeitsleistung ein, wenn die Versuchsperson nur *glaubte*, diathermiert zu werden. *Kowallek* hatte sich nicht weiter mit den ergographischen Versuchen beschäftigt, weil sie abseits der von ihm behandelten Fragestellung lagen.

Wenn wir deshalb die Frage der Arbeitsvergrößerung beim Eintritt einer vermehrten Blutzufuhr, die, wie wir mit *Kowallek* annehmen, durch die Diathermie erreicht wird, aufgegriffen haben, so war für uns wesentlich bestimmend, die physiologischen Wirkungen des hochfrequenten Wechselstromes, mit dem sich der eine von uns (*Schilf*) befaßt hatte, kennen zu lernen. In zweiter Linie waren es sportliche Fragen und in Zusammenhang damit die *Weber*schen Ermüdungsprobleme, die uns zu der ganzen Fragestellung führten. Als nämlich *Weber* die Beziehung von Arbeit menschlicher Extremitätenmuskeln zur Blutverteilung untersucht hatte, fand er[1]), daß eine Zunahme der Arbeitsfähigkeit des arbeitenden Muskels stattfindet, wenn derselbe stärker durchblutet wird. Die stärkere Durchblutung rief er nach seiner bekannten Methode der willkürlichen Muskelkontraktion hervor und kontrollierte sie am Plethysmographen. Die Arbeitsgröße maß er an einem *Mosso*schen

[1]) *Ernst Weber*, Eine physiologische Methode, die Leistungsfähigkeit ermüdeter menschlicher Muskeln zu erhöhen. Arch. f. Physiol. 1914, S. 385.



Ergographen. Den psychischen Faktor schloß er teilweise, wie er berichtet, durch elektrische Reizung aus.

Hiermit war im Prinzip die ganze Frage der Steigerung der Leistungsfähigkeit bei stärkerer Durchblutung der arbeitenden Muskeln schon beantwortet. Es handelte sich also bei unserer Frage — wenn wir annehmen, daß bei der Diathermie die Blutverschiebung, die *Kowallek* gemessen hatte, auch im Muskel zustande kommt — nur um eine Wiederholung der *Weber*schen Versuche mit dem einen Unterschied, daß wir die plethysmographisch festgestellte Blutverschiebung nicht wie *Weber* durch willkürliche Arbeit, sondern durch die Diathermie erhielten.

Per-Erik Aschan und *Johannes Wahlberg*[1]) hatten insofern die *Weber*schen Versuche über die Leistungssteigerung menschlicher Muskeln bei Änderung der Blutzufuhr bestätigt gefunden, als sie nach örtlicher Heißluftbehandlung ebenfalls die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskeln in nachweisbarem Grade erhöhen konnten. *Aschan* und *Wahlberg* arbeiteten am Ergographen *Johannsons* mit *willkürlichen* Muskelkontraktionen, legten also der psychischen Komponente bei der Arbeitsleistung eine geringe Bedeutung bei. Ihre Arbeitsversuche fanden mit einigen Unterbrechungen während der Dauer von 35 Tagen jeden Morgen statt; dieses tägliche Muskeltraining könnte nach Ansicht der beiden Autoren das Ergebnis der Versuche trüben, da die Übung die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskeln allmählich steigert, wie *Hellsten*[2]) auch ergographisch bestätigt hat. Diese erhöhte Leistungssteigerung, hervorgerufen durch Übung, beobachteten *Aschan* und *Wahlberg* auch an sich. Nach Beginn der Heißluftbehandlung setzte aber dann die Steigerung der Leistungen ziemlich plötzlich und unvermittelt ein, ein Beweis der Einwirkung der Heißluft auf die Skelettmuskeln im Sinne einer erhöhten Leistung.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen fand *Ranken*[3]), daß Einwirkung von Wärme mittels eines elektrischen Thermophors eine „Abnahme der Kontraktionsgröße hervorruft. Durch Wärme, Effleurage und Vibrationen wurde die Muskelleistung vermindert und in der sonst gleichmäßigen Kurve erscheint daher ein tiefes Tal". Der Autor arbeitete an einem von ihm gebauten Handdynamographen mit *willkürlich* hervorgerufenen Muskelkontraktionen.

---

[1]) *Per-Erik Aschan* und *Johannes Wahlberg*, Zur Kenntnis der Einwirkung der Heißluftbehandlung auf das Leistungsvermögen der Skelettmuskeln. Skand. Archiv f. Physiol. **38**, 239. 1919.

[2]) *A. F. Hellsten*, Über die Einwirkung des Trainierens auf die Leistungsfähigkeit des Muskels bei isometrischer Arbeit. Skand. Archiv f. Physiol. **19**, 218. 1907.

[3]) *Dodo Ranken*, Einflüsse auf das Leistungsvermögen des Muskels. Skand. Archiv f. Physiol. **41**, 162. 1921.



Die Resultate von *Aschan* und *Wahlberg* einerseits und *Ranken* andererseits widersprechen sich. Wir nahmen deshalb Veranlassung, neben unseren Studien über den Einfluß der Diathermie auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln auch ergographische Versuche mit Heißluft anzustellen.

Bevor wir zur Methodik unserer Versuche übergehen, möchten wir erwähnen, daß auch an eine direkte Wärmewirkung auf die Muskulatur oder auf den Vorgang der Erregungsleitung zu denken wäre. Von *Gad* und *Heymans*[1]) und *Fröhlich*[2]) wissen wir, daß die Hubhöhe eines isolierten und gereizten Froschmuskels von der ihn umgebenden Temperatur abhängig ist.

Für uns kommt wohl eine direkte Wärmewirkung auf Muskel oder Nerv nicht in Betracht, da die zugeführte Energie zu gering war, um Temperaturerhöhungen hervorzurufen, die auf den Muskel oder Nerven einen Einfluß haben könnten.

Der allgemeine Plan der Methode zu den Untersuchungen war gegeben: Wir hatten die Arbeit eines Muskels, bzw. einer Muskelgruppe unter sonst gleichen oder vergleichbaren Bedingungen ungeheizt und geheizt gegenüber zu stellen.

In einer *ersten* Versuchsreihe ließen wir den Muskel bis zum Beginn der Ermüdung arbeiten und heizten dann den Muskel, ohne die Arbeit zu unterbrechen. Wir benutzten den unwillkürlichen, elektrischen Reiz zur Erzeugung der Muskelkontraktion, um den psychischen Faktor auszuschalten.

In einer *zweiten* Versuchsreihe untersuchten wir den Einfluß der Heizung auf den „Normalerholungsversuch" von *Zoth*[3]). Hier arbeiteten wir mit willkürlich hervorgerufenen Muskelkontraktionen, weil *Zoth* damit gute Erfolge gesehen hatte.

In einer *dritten* Versuchsreihe nahmen wir Gelegenheit, die Versuche von *Aschan* und *Wahlberg* mit Heißluft nachzumachen. Wir wendeten aber nicht wie die beiden Autoren willkürlich hervorgerufene Muskelerregung an, sondern gebrauchten einen elektrischen tetanischen Reiz.

Methodik.

Kowallek hatte auf die bekannte Tatsache hingewiesen, daß beim Menschen die Muskelleistung von der jeweiligen Stimmungslage abhängt. Diesen psychischen Faktor galt es nach Möglichkeit auszuschalten.

---

[1]) *J. Gad* und *J. F. Heymans*, Über den Einfluß der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz. Arch. f. Physiol. Suppl. Bd., S. 59. 1890.

[2]) *F. W. Fröhlich*, Über den Einfluß der Temperatur auf den Muskel. Zeitschr. f. allg. Physiol. **7**, 461. 1908.

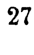
[3]) *C. Zoth*, Ergographische Versuche über die Erholung des Muskels. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 391. 1906.



Den willkürlichen Einfluß auf die Arbeitsleistung der Muskeln mit Hilfe der Leitungsanästhesie auszuschließen und den Muskel dann elektrisch zu reizen, war deshalb nicht ratsam, weil neben einer operativen Freilegung eines Nerven der Versuchsperson auch die Anästhesie des Nerven folgen mußte, Eingriffe, die, so ungefährlich sie sein können, im ungünstigen Falle schlimme Folgen haben. Natürlich lag es nahe, zur Beantwortung der ganzen Frage der Arbeitssteigerung eines Muskels bei der Diathermie den Muskel eines Säugetieres heranzuziehen. Bei einem Hunde oder Meerschweinchen kann die soeben erwähnte Operation leicht ausgeführt werden, doch einmal hatte *Kowallek* seine Untersuchungen, auf die wir uns beziehen, am Menschen gemacht; zweitens ist die genauere Messung der Arbeit eines Muskels bzw. einer Muskelgruppe eines lebenden Säugetieres nicht möglich, ohne den Muskel von seiner Umgebung bis zu einem gewissen Grade loszulösen. Wir haben den Gastrocnemius nebst den dazugehörigen Nerven eines Meerschweinchens frei präpariert und uns davon überzeugt, daß zu einer einigermaßen genauen Messung der Muskelarbeit eine Freilegung des Muskels bzw. einer Muskelgruppe gehört, bei der es zu Störungen des Blutkreislaufes kommen muß; diese werden auf die Leistungsfähigkeit des Muskels einen Einfluß haben. Und gerade auf die ungestörte Blutversorgung des Muskels kommt es bei unserer Fragestellung an. Wir haben auch die Arbeit des nicht isolierten Gastrocnemius des Meerschweinchens gemessen: Nach Anlegung einer Leitungsanästhesie stachen wir eine Stecknadel, die als differente Reizelektrode eines Reizstromes diente, in den Muskel. Wir erhielten jedoch ungleichförmige Werte bei den verschiedenen Arbeitskurven, die genaue vergleichende Messungen bei der Arbeit sehr erschwerten.

Unmöglich wegen der Größe und des damit verbundenen schwierigen Transportes der Apparatur zur Erzeugung hochfrequenten Wechselstromes war es, die Untersuchungen in einer chirurgischen Klinik an in Narkose befindlichen Patienten vorzunehmen.

Wir erreichten eine für unsere Zwecke brauchbare Ausschaltung der psychischen Komponente bei der Arbeitsleistung menschlicher Muskeln dadurch, daß wir die am *Mosso*schen Ergographen arbeitende Muskelgruppe einer Versuchsperson direkt oder indirekt elektrisch reizten. *Kowallek* hatte bei seinen Arbeitsversuchen mit willkürlichen Reizen gearbeitet und gefunden, daß schon eine Leistungssteigerung einträte, wenn die Versuchsperson der Ansicht war diathermiert zu werden. Diesen psychischen Faktor glaubten wir bis zu einem gewissen Grade mit der elektrischen Reizungsmethode ausgeschaltet zu haben. Wir überzeugten uns aber von der Möglichkeit, daß die Versuchsperson imstande ist, bei einiger Aufmerksamkeit den elektrischen Reiz durch



einen willkürlichen Reiz zu verstärken. Sowohl *Weber* als auch *Zondek*[1]) haben darauf hingewiesen.

Zu der direkten bzw. indirekten tetanischen Reizung des Muskels diente uns ein du *Bois-Reymond*scher Schlittenapparat mit der Eichung der Elektrizitätsmengen nach *Kronecker*. Durch die primäre Spule des Apparates wurde der Strom eines Bleiakkumulators geschickt, der im 2″ Rhythmus durch ein Metronom geschlossen und geöffnet wurde.

Frequenz und Dauer der zur Reizung benötigten Induktionsströme wurde während der Versuche nicht geändert.

Die Stärke des elektrischen Reizes, der den Muskel zur Arbeit befähigte, richtete sich nach der Empfindlichkeit der Versuchsperson; die Einstellung der sekundären Spule des Schlittenapparates auf die Zahlen zwischen 1000—1500 der *Kronecker*schen Skala machte den tetanischen Reiz gerade noch erträglich.

Die indifferente Reizelektrode war mit der weiter unten angegebenen Heizelektrode zu einer Elektrode verbunden. Die differente Reizelektrode — Metallknopf von 1 cm Durchmesser — wurde auf die bekannten motorischen Punkte des Muskels oder Nerven mit einer Binde befestigt.

Zur vergleichenden Messung der Arbeit gebrauchten wir den *Mosso*schen Ergographen, der gestattet, gröbere Unterschiede der Arbeitsleistung einer einzelnen Muskelgruppe bei verschiedenen physiologischen Veränderungen annähernd zu vergleichen. Es kam uns ja bei unserer Fragestellung nicht auf absolute Werte an. Entsprechend der Größe des angehängten Gewichtes und der zwischen den Einzelhuben liegenden Erholungspausen erhielten wir Arbeitskurven, wie sie ja seit *Mosso*[2]) bekannt sind: mehr oder weniger schnelle Abnahme der Hubhöhe bis zu einem Minimum der einzelnen Hubhöhen, das lange Zeit hindurch gehalten werden kann. Dieses Stadium entspricht ungefähr dem Ermüdungsstadium, einem Begriff, der in der Physiologie noch nicht ganz geklärt erscheint. Wir wählten das Überlastungsverfahren, das in seiner Anwendung bei vergleichenden Versuchen zu Fehlerquellen keinen Anlaß gibt.

Zur Heizung diente dieselbe Apparatur, die *Kowallek* zu seinen Untersuchungen benutzt hatte, nämlich ein von der Firma „Telefunken" gelieferter Röhrensender für ungedämpfte elektrische Wellen. Die Länge der Wellen betrug 1150 m, so daß die Frequenz des Wechselstromes etwas unter 300 000 betrug[3]).

---

[1]) *B. Zondek*, Der ermüdende Einfluß von einer psychischen affektlosen Arbeit auf den peripherischen Teil der Muskelarbeit. Arch. f. Physiol. 1916, S. 365.

[2]) *A. Mosso*, Über die Gesetze der Ermüdung. Arch. f. Physiol. 1890, S. 89.

[3]) $\left(\text{Frequenz } n = \frac{\text{Fortpflanzungsgeschwindigkeit}}{\text{Wellenlänge } \lambda}\right)$.

Der arbeitenden Muskelgruppe (M. flexor digitorum communis III) wurde der Heizstrom so zugeführt, daß die größere, indifferente Elektrode (Bleiplatte 20 : 30 cm) um den Oberarm der nicht arbeitenden Extremität gelegt wurde. Diese Elektrode war auch zugleich, wie wir schon oben erwähnt haben, indifferente Reizelektrode. Der Heizstrom ging durch den Oberarm der einen Seite zum Unterarm der anderen Seite. Die differente Heizelektrode (Neusilberblech 4,5 : 10 cm) lag auf der Streckseite des Unterarmes. Ein Hitzdrahtamperemeter im Heizstromkreis zeigte die Stromstärke an, die während der Heizung 0,5—1,0 Amp. betrug. Der Widerstand ist zur Zeit der Versuche nicht gemessen worden; nachträgliche Messungen desselben mit Hilfe des Substitutionsverfahrens gaben Werte von 200 Ohm, so daß die in den Arm hineingeschickte Energie 50—200 Watt betrug = 12 — 50 kleine Calorien pro Secunde. Die Versuchsperson hatte nach jeder Einschaltung des Heizstromes in dem betreffenden Abschnitte des Ober- und Unterarmes ein deutliches Wärmegefühl.

Die Versuche der *ersten* Versuchsreihe gestalteten sich so, daß die Muskelgruppe bis zum Eintritt der Ermüdung arbeitete. Wir wählten für gewöhnlich ein Gewicht von 2 kg, das im 2″ Rhythmus gehoben wurde. War ein Abfall der Arbeitskurve erreicht, so schalteten wir, ohne die Arbeit zu unterbrechen, den Heizstrom für die Dauer von 2 Minuten ein, so daß je nachdem 1,4—6 große Calorien in die Muskulatur des Armes hineingeleitet wurden.

In einer *zweiten* Versuchsreihe nahmen wir eine Änderung der ergographischen Arbeit vor: *Zoth* hatte bei seinem „Normalerholungsversuch“ gefunden, daß für jedes innerhalb ergographischer Arbeit mögliche Gewicht eine Erholungspause gefunden werden kann, bei der die einzelnen Hubhöhen über eine lange Zeit hinaus nicht abnehmen. So wird z. B. diese Pause für 2 kg so festgelegt, daß das Gewicht zuerst im 5″ Rhythmus am Ergographen 25 mal gehoben wird. Zeigt sich kein Abfall der Kurve, so wird die Pause auf 4″ bzw. 3″ oder 2″ herabgesetzt. Findet dann innerhalb von 25 Huben bei dem 2″ Rhythmus z. B. gegen das Ende der Arbeit hin ein Sinken der Hubhöhe statt, so genügt gerade die Zeit von 3″, um die durch die Arbeit (2 kg × Hubhöhe in cm × 25) im Muskel hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen rückgängig zu machen und den Muskel sich vollständig erholen zu lassen. Wir rechneten nicht damit, daß sich die Erholungspause eines Normalerholungsversuches bei der Heizung um einen praktisch meßbaren Wert verkürzen würde. Es war auch wenig wahrscheinlich, daß die Heizung den einzelnen Hub eines ergographischen Normalerholungsversuches um ein weniges vergrößern würde, um dadurch die Arbeitsleistung heraufzuschrauben. Wir nahmen nämlich an, daß die Leistungsfähigkeit eines ausgeruhten,



aber trainierten Muskels ein Optimum darstellt, das durch die Diathermie nicht verbessert werden kann.

Es tritt aber nach einer Reihe von hintereinander ausgeführten Normalerholungsversuchen mit dazwischen liegenden Pausen doch allmählich eine Verkleinerung der Hubhöhe ein. Jetzt kann man in den Arbeitspausen entweder den Muskel ohne Heizung ausruhen lassen, oder es wird noch eine Heizung des Muskels hinzugefügt.

Wir wählten jetzt den *willkürlichen* Reiz, weil *Zoth* hiermit gute Ergebnisse bei dieser Arbeit erreicht hatte.

Der eine von uns (*Sauer*) hatte sich zu den neuen Versuchen den ganzen Sommer 1920 am Ergographen so eingeübt, daß er die Arbeit fast mechanisch leistete. Ein „Normalerholungsversuch" (*Zoth*) — also ein ergographischer Versuch, bei dem infolge einer bestimmten Erholungspause kein Abfall der Arbeitskurve eintritt — verlief bei ihm so, daß jeder Hub dieselbe Höhe hatte. Die Technik dieser willkürlichen Arbeit hielt sich an die Angaben von *Zoth*: Überlastungsarbeit des Muskels, möglichst rasches Heben, möglichst kurzes Halten und möglichst schnelles Fallenlassen des Gewichtes.

Wir legten darauf Wert, daß vor der Arbeit des geheizten Muskels keine ergographische Arbeit geleistet wurde, da von *Zoth* darauf hingewiesen wurde, daß eine leichte Steigerung der Leistung eintritt, wenn eine kurze, ohne Ermüdungsabfall vollendete ergographische Arbeit vorangeht. Es ist dies das bekannte Phänomen der „Treppe".

Nachdem wir also die Erholungspause festgestellt hatten, warteten wir eine halbe Stunde und heizten dann den Arm 5 Minuten lang mit der oben angegebenen Stromstärke, so daß es sich um eine Energiezufuhr von 15 kg-Calorien handelte. Dann schalteten wir den Heizstrom aus und ließen den Muskel sofort 25 Einzelhube im 2″ Rhythmus arbeiten. Darauf folgte eine Pause von 5 Minuten ohne Heizung, dann wieder 25 Hube, dann 5 Minuten Pause mit Heizung usw. Wir verglichen die Arbeit, die geleistet wurde nach der 5′ Pause ohne Heizung und nach der 5′ Pause mit Heizung. Wir maßen jeden Einzelhub mit Zirkel und Lineal aus.

Die *dritte* Versuchsreihe bestand in der Nachprüfung der Versuche von *Aschan* und *Wahlberg* mit Heißluft. Uns stand nicht der Ergograph *Johannson* zur Verfügung. Wir benutzten den *Mosso*schen Ergographen und wandten im Gegensatz zu den beiden Autoren die unwillkürliche elektrische Erregung zum Hervorbringen der Muskelkontraktionen an. Sonst hielten wir uns an die Arbeitsmethode, die die Forscher angegeben haben[1]).

[1]) Die Versuche der dritten Reihe sind im Krankenhaus *Lankwitz* mit Unterstützung des Herrn cand. med. *Schmidt-Ott* ausgeführt worden. Wir sagen ihm sowohl, wie auch Herrn Chefarzt Dr. *Silberstein* für die freundliche Überlassung des Heißluftapparates usw. unsern besten Dank.



Ergebnisse.

Die Heizung hatte bei der *ersten* Reihe der Arbeitsversuche *keinen* Erfolg. Die Hubhöhe hielt sich während der ganzen Dauer der Heizung auf der gleichen minimalen Höhe, die das Ende einer *Mosso*schen Ermüdungskurve darstellt. Das negative Resultat zeigt uns zugleich, daß die direkte bzw. indirekte elektrische Muskelreizung beim Menschen eine Arbeit liefert, die im allgemeinen psychischen Einflüssen entzogen sein kann.

Das Ergebnis der *zweiten* Versuchsreihe war folgendes: Bei 14 Versuchen trat in 9 Fällen ein Ansteigen der Einzelhube auf, was einer Mehrarbeit von 4,5% für alle 9 Fälle durchschnittlich entsprach. Bei einem Versuch änderte sich die Hubhöhe überhaupt nicht. Bei den 4 anderen Versuchen verminderte sich die Arbeitsleistung, durchschnittlich für alle 4 Fälle berechnet, um 7,5% der Arbeit des nicht geheizten Muskels.

In der *dritten* Reihe der Versuche mit Heißluft war kein Einfluß auf die Arbeitsleistung festzustellen.

Besprechung der Ergebnisse.

Wir sind aus den Resultaten unserer ersten beiden Versuchsreihen gezwungen zu folgern, daß die Arbeitsleistung eines mit schwachem hochfrequentem Wechselstrom durchflossenen Muskels bei elektrischer Reizung sich nicht wesentlich ändert. Eine größere Intensität des Wechselstromes anzuwenden war deshalb nicht möglich, weil das Wärmegefühl, das der Wechselstrom beim Durchfließen durch beide Arme hervorrief, an der Grenze des Erträglichen stand.

Es muß also nicht nur die plethysmographisch gemessene Volumenzunahme *Webers* und *Kowalleks* nach der Art des Hervorrufens dieser Blutverschiebung voneinander verschieden sein, sondern auch der Ort, an dem die plethysmographisch gemessene Blutverschiebung stattfindet, kann nicht derselbe sein.

Nach unseren Untersuchungen müssen wir annehmen, daß sich nur die Hautgefäße bei der Diathermie erweitern. Diese Erweiterung der Hautgefäße hat *Kowallek* plethysmographisch gemessen. Sie könnte thermoregulatorisch aufzufassen sein.

Allerdings ist auch die Auffassung nicht zu widerlegen, daß in unseren Versuchen trotz Müdigkeit die Gefäße relativ weit waren, sodaß die durch die elektrische Heizung evtl. hervorgerufene Erweiterung der Muskelgefäße für die Arbeit keine wesentliche Rolle spielte.

Aschan und *Wahlberg* hatten bei Heißluft eine Steigerung des Leistungsvermögens beobachtet. *Ranken* findet bei Wärmeeinwirkung durch den Thermophor eine Abnahme der Kontraktionsgröße. Man könnte die Versuchsergebnisse aus beiden Mitteilungen so erklären, daß



der Einfluß von Heißluft ein anderer ist als der eines Thermophors. Diese Annahme ist wenig wahrscheinlich. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist in der Methode beider Untersuchungen gegeben. Es werden willkürliche Muskelkontraktionen angewandt, die psychischen Einflüssen unterworfen sind. Vielleicht liegt hierin der Widerspruch in den Ergebnissen der Mitteilungen von *Aschan* und *Wahlberg* einerseits und *Ranken* andererseits.

Das Ergebnis unserer Versuche am Ergographen könnte möglicherweise anders ausfallen, wenn die Calorienzufuhr vergrößert würde; dies ist aber nur bei einer Stromzuführung möglich, bei der ein größeres Muskelgebiet, am besten das des ganzen Körpers, durchströmt wird. Hier kann dann nicht die Arbeit am Ergographen als Maß der Arbeitsgröße in Betracht kommen, sondern am besten eine sportliche Betätigung, die sich einigermaßen leicht dosieren läßt. Allerdings kommen dann wieder bei der Beurteilung der Leistung Faktoren hinzu, die die Genauigkeit des Resultates herabsetzen. Es kann dann sogar zu Widersprüchen der Resultate führen, die einmal am Ergographen und das andere Mal bei sportlicher Leistung gefunden werden. Wir führen hier die in neuester Zeit von *Herxheimer*[1]) berichtete Tatsache an. Der Autor wies nämlich an 31 Hundertmeterläufern nach, daß „die Einnahme selbst ganz geringer Alkoholmengen kurz vor der sportlichen Arbeit die Leistung beeinträchtigt". Nach den Versuchen am Ergographen[2]) findet aber eine anfängliche Leistungssteigerung durch Alkoholaufnahme statt.

Zusammenfassung.

1. Diathermie (1,4—6 kg-Calorien in 2 Minuten) hat eine Änderung der Arbeitsleistung nicht zur Folge, wenn der hochfrequente Wechselstrom von Arm zu Arm geleitet wird und die Arbeitsgröße am *Mosso*schen Ergographen bei direkter elektrischer Muskelreizung gemessen wird.

2. Die Versuche von *Aschan* und *Wahlberg* bzw. die Feststellung von *Ranken* — Einfluß von Heißluft bzw. Einwirkung eines Thermophors auf die Arbeitsgröße — konnten nicht bestätigt werden. Es wurden nicht willkürliche Muskelkontraktionen benutzt, welche die soeben erwähnten Autoren anwendeten, sondern der direkte elektrische Muskelreiz. Hierdurch wird eine Ausschaltung der psychischen Komponente bei vergleichenden Messungen der Arbeitsgröße unter verschiedenen Umständen gewährleistet.

[1]) *H. Herxheimer*, Zur Wirkung des Alkohols auf die sportliche Leistung. Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 69, 1922, Nr. 5, S. 143.

[2]) *A. F. Hellsten*, Über die Einwirkung des Alkohols auf die Leistungsfähigkeit des Muskels bei isometrischer Arbeitsweise. Skand. Archiv f. Physiol. **19**, 1201. 1907.



Innersekretorische Erkrankungen, namentlich der Schilddrüse, in ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung.

Von

Margarete Agnes Busse.

(Aus der III. Medizinischen Klinik der Universität Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Goldscheider*].)

(Eingegangen am 9. März 1922.)

Von alters her ist für die Frage der Blutgerinnung ein außerordentlich reges Interesse bewiesen worden. Ein unermeßliches Forschungsmaterial, das das Problem von allen Seiten angreift und beleuchtet, liegt vor.

Gerade die Fälle von hämorrhagischen Diathesen regten immer wieder von neuem an und ließen daran denken, daß für die schwer stillbaren Blutungen eine verzögerte Gerinnungszeit verantwortlich zu machen wäre.

Eine Unzahl von Methoden und Apparaten wurden erfunden, um die Gerinnungszeit möglichst genau festzustellen. Ich erwähne nur die Capillarmethoden von *Vierordt*, *Kottmann*, *Schultz*, die Kammermethode von *Bürker*, den Koaguloviscosimeter von *Kottmann*, den Thrombometer von *Fuld*, die Objektträgermethode von *Milian* unter vielen anderen. Doch Vollkommenheit der Apparate und Methoden entsprach nicht ihrer Anzahl.

Natürlich ließen sich die mit den einzelnen Verfahren erhaltenen Gerinnungszeiten nicht miteinander vergleichen. Viel bedenklicher war aber, daß bei den meisten Methoden die Werte für Gerinnungsbeginn und -ende schon normalerweise noch viel zu sehr Schwankungen unterworfen waren, als daß man daraus eine sichere Grundlage für pathologische Verhältnisse gewinnen könnte.

So erkannte man allmählich, daß der Gerinnungsvorgang an sich ein außerordentlich komplizierter und von unendlich vielen Faktoren abhängiger ist.

Von den meisten Autoren wird er heute als chemisch-physikalischer Prozeß angesehen, bei dem zwei Phasen zu unterscheiden sind.

Die erste Phase besteht nach der Auffassung von *Moravitz* in dem Zusammenwirken von Thrombogen, Kalksalzen und Thrombokinase. Ihr Produkt ist das Thrombin (Fibrinferment). Das Thrombogen ist bereits im Plasma vorgebildet. Die Thrombokinase wird als Bestandteil



aller Zellen des Organismus angenommen. Nur *Nolf* hält eine entsprechende Substanz, die er Thrombozym nennt, für ein Produkt der Blutgefäßendothelien, der Leukocyten und Blutplättchen. Außerdem weist er den thromboplastischen Substanzen (*Alexander Schmidt*), die nach seiner Meinung in allen Geweben vorhanden sind, eine Rolle im Sinne einer Beschleunigung der Thrombinbildung zu.

Die zweite Phase kommt durch die Einwirkung des Thrombins auf das Fibrinogen zustande und liefert den Faserstoff Fibrin, das Produkt der Blutgerinnung.

Die Herkunft des Fibrinogens wird von *Doyon* in die Leber verlegt, von anderen Autoren vornehmlich in das Knochenmark. Seiner chemischen Beschaffenheit nach sehen die meisten Autoren das Fibrinogen als einen gelösten globulinartigen Eiweißkörper an.

Über die Art und Weise der Umwandlung des Fibrins in Fibrinogen ist noch nichts Sicheres bekannt. Die Annahme eines eigentlich fermentativen Vorgangs ist vielleicht überflüssig. *Nolf* sieht in der Reaktion eine gegenseitige Ausfällung dreier Kolloide, die in Kraft tritt, sobald das Blut bei seinem Austritt aus den Gefäßen mit thromboplastischen Substanzen in Berührung kommt.

Eine besonders abweichende Auffassung vertreten *Herzfeld* und *Klinger*. Sie sehen in dem Fibrinogen einen Eiweißkörper, an dessen Oberfläche zahlreiche Abbauprodukte adsorbiert sind, die ihn in Lösung erhalten. Die Entziehung der Abbauprodukte durch Thrombin, einer Calciumsalzverbindung bestimmter Polypeptide, führt zur Ausfällung des Fibrinogens als Fibrin.

Hekma sieht entsprechend im Fibrinogen den Solzustand des Fibrins. Er läßt das Fibrinogen nicht aus verschiedenen Eiweißkörpern entstehen, sondern erklärt es für einen anderen physikalischen Zustand des Fibrins. Es besteht demnach aus den Fibrinmolekülen + Elektrolyt (Alkali) + Wasser, die es in Quellung erhalten. Bei der Ausfällung verliert es sein Wasser. Diese Entziehung des Wassers kann auf die verschiedenste Weise geschehen (durch Verdunstung — durch Zusatz von konzentrierten Neutralsalzen — durch Wegnahme des Elektrolyten durch schwache Säurelösung — durch Verdünnung mit destilliertem Wasser und Serumsusatz — und so auch durch Einwirkung des Thrombins).

Aber auch diese feinsinnig ausgearbeiteten Hypothesen entbehren vorläufig noch des endgültigen Beweises.

Die Schwierigkeit in der Bestimmung der Gerinnungsreaktionen liegt eben darin, daß wir nicht mit bekannten, sondern mit mehreren wirksamen Stoffen arbeiten, deren Zusammensetzung wir nicht kennen, und daß außerdem bei allen Gerinnungsversuchen mehrere Phasen gleich und gegensinnig miteinander ablaufen.

So kommt es auch, daß das Bemühen, die Blutgerinnung im wesentlichen durch Feststellungen von Veränderungen in der Gerinnungs*zeit* zu charakterisieren, noch zu keinem befriedigenden Resultat geführt hat, um so mehr, da diese Bestimmungen an sich nicht genügend exakt anzustellen sind.

Die Untersuchungen sind u. a. dadurch kompliziert, daß sich einerseits die Gerinnungszeit durch die Berührung des Blutes mit den Gewebs- und Glasbestandteilen verändert, andererseits Temperatureinflüsse eine große Rolle spielen.

Ferner stellte sich heraus, daß die stille Voraussetzung die Bestimmung der Gerinnungszeit in vitro gäbe eine Vorstellung von den Vorgängen, die sich beim Verschluß blutender Wunden im Organismus abspielen, unrichtig war, denn wie wir jetzt wissen, kommt bei dem Verschluß der Gefäße auch der Agglutination der Blutplättchen mit Einschluß der Leukocyten und der dadurch bedingten Pfropfbildung (also nun physikalischen Verhältnissen) eine ebenso bedeutende Rolle zu, wie dem chemischen Gerinnungsprozeß, wofür gerade die neuesten Feststellungen bei hämorrhagischen Diathesen wertvolle Beiträge geliefert haben (*Frank*, *Kaznelson*). Finden wir doch z. B. normale intravasale Gerinnungszeit mit Blutplättchenverminderung bei idiopathischer Purpura haemorrhagica im Gegensatz zu einer sehr stark verlängerten Gerinnungszeit und normaler Plättchenzahl bei Hämophilie der echten Bluterkrankheit.

Auch heute haben aber die Bestimmungen der Gerinnungs*zeit* nicht an Bedeutung verloren und geben den Gerinnungsverlauf soweit wieder, als es die veränderten künstlichen Versuchsbedingungen in vitro zulassen.

Das wachsende Interesse für den Gerinnungsvorgang brachte es mit sich, daß auch andere Krankheitsbilder, deren klinische Symptome nicht so prägnant auf eine Blutgerinnungsveränderung hinwiesen, in dieser Beziehung untersucht wurden.

Man machte bedeutsame Feststellungen hinsichtlich der Veränderung der Gerinnungszeit bei verschiedenen Krankheitsbildern, beschäftigte sich aber auch eingehend mit den Veränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren.

Hier interessieren uns vor allem die *Untersuchungen über Veränderungen des Fibrinogengehaltes*.

Pfeiffer stellt eine Vermehrung des Fibrinogens bei Pneumonie, Erysipel und anderen mit Leukocytose einhergehenden Infektionskrankheiten fest. Er findet damit eine enge Beziehung zwischen Fibrinogen und weißen Blutkörperchen. Dagegen ergeben die Untersuchungsresultate bei Leukämie keine Vermehrung, was er dadurch erklärt, daß die Leukocyten des Leukämischen in ihrer Funktion geschädigt seien. *Langstein* und *Mayer* berichten über stark erhöhte Fibrinogenwerte bei



Streptokokken und Pneumokokkeninfekten. *Falk* beschreibt Fibrinogenmangel im Capillarblut der Leichen. *Müller* untersucht die Steigerung des Fibrinogengehaltes im Blut und im Knochenmark bei Tieren, die mit verschiedenen Krankheitserregern immunisiert worden waren. Er findet im Blut nur eine mäßige Fibrinogenvermehrung dagegen exzessive Steigerung des Fibrinogengehaltes der Knochenmarkextrakte. *Moravitz* sieht in dieser Untersuchung einen wesentlichen Fortschritt betreffend den Ursprung des Fibrinogens, als sie mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Knochenmark und die lymphoiden Apparate hinweist.

In *Jakobys* Tierversuchen war das Blut auf der Höhe akuter Phosphorvergiftung völlig ungerinnbar und enthielt kein Fibrinogen mehr. *Dehnecke* berichtet von Fibrinogenverarmung bei anaphylaktischem Schock.

So findet man in mancherlei Hinsicht Beziehungen zwischen Gewebs- und Gerinnungsveränderungen und schließt daraus, daß einzelne Organe und Gewebe gerinnungsfördernde, andere wieder gerinnungshemmende Stoffe enthalten müssen.

Auch über den Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf die Gerinnung liegen bereits Beobachtungen vor.

Im Jahre 1911 machte zunächst *Kottmann* diesbezügliche Mitteilung. Er stellte eine *Verlangsamung der Gerinnung bei Basedow, eine Beschleunigung bei Myxödem* fest.

Gemeinsam mit *Lidsky* untersuchte er 37 Basedowfälle und 8 Fälle von Hypothyreoidismus. Dabei ergab sich bei 29 Basedowfällen eine Gerinnungsverzögerung, bei 2 Basedowfällen (operierte Fälle) eine normale Gerinnungszeit, bei 6 Basedowfällen eine beschleunigte Gerinnung.

Bei den 8 Fällen von Hypothyreoidismus dagegen konstatierte er eine regelmäßige Beschleunigung der Blutgerinnung. Er nahm die Versuche nach der verbesserten *Vierordt*schen Methode (die Blutgerinnung findet dabei in einer Thermosflasche bei durchaus konstanter, nach Belieben zu variierender Temperatur statt), und nach der Methode mit dem Koaguloviscosimeter vor.

Neben der spezifischen Gerinnungsveränderung fand er bei Basedow ausgesprochene Schwäche der Koagulabildung, während sie umgekehrt bei den Fällen von Hypothyreoidismus abnorm stark war. Daraus schloß er weiter auf quantitative Unterschiede in der Fibrinmenge, resp. in der Fibrinogenmenge. Zur quantitativen Fibrinbestimmung benutzte er die Hoppe-Seylersche Methode (das durch Zentrifugieren gewonnene, geschlagene und gewaschene Fibrin wird nach Trocknen im heißen Luftbade durch Wiegen bestimmt).

Daraufhin stellt *Kottmann* bei 5 Basedowfällen einen verminderten Fibringehalt fest, während bei einem Basedowfall ein Normalwert auftritt.

Dagegen stellt er bei einem Myxödemfall als Ursache der Gerinnungsbeschleunigung einen vermehrten Gehalt der Blutflüssigkeit an Fibrin fest. (Nur *ein* Fall.)

Normale Fibrinzahlen fanden sich bei einem typischen Fall von Hämophilie trotz enormer Gerinnungsverzögerung.

Zum Beweise, daß die niedrigen Fibrinwerte bei Basedow nicht etwa auf unvollkommener Ausscheidung des Fibrins infolge der Gerinnungsverzögerung des Blutes zurückzuführen sind, daß also eine quantitative Fibrinogenumwandlung stattfindet, setzt er einen Kontrollversuch an.

Er beschickt nämlich eine Blutportion eines Basedowfalles mit besonders deutlicher Gerinnungsverzögerung mit einer Fibrinfermentlösung in Form von frischem menschlichem Serum zu gleichen Teilen und läßt sie 24 Stunden stehen.

Der erhobene Fibrinwert stimmt sehr gut mit dem durch die *Hoppe-Seyler*sche Methode erhaltenen Wert überein, ein Beweis, daß eine quantitative Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin stattgefunden hat. Dennoch scheint ihm der Versuch nicht alle Zweifel zu nehmen, daß trotzdem irgendwelche hemmenden Gerinnungseinflüsse dabei mitspielen könnten. Denn einige Zeilen später zieht er folgende Schlüsse aus seinen Erhebungen:

„Die Fibrinfunde sind von weiterer Bedeutung, weil sie auf eine Vermehrung oder Verminderung des Fibrinogens als ihrer Muttersubstanz hinweisen.

Zwar dürfen die Erhebungen über die Fibrinmenge, weil ihr Ausfall durch Gerinnungseinflüsse gehemmt sein könnte, nicht ohne weiteres als Maßstab für den Fibrinogengehalt benutzt werden. Immerhin sind Rückschlüsse von Fibrin auf Fibrinogen zur Eruierung vergleichbarer Annäherungswerte erlaubt."

Nichtsdestoweniger folgert er aber doch schließlich:

„Wir halten uns deshalb für berechtigt, aus unseren Fibrinwerten gleichsinnig verlaufende Schwankungen des Fibrinogengehaltes abzuleiten und erschließen aus den wenigstens unter sich vergleichbaren Annäherungswerten eine Verminderung des Fibrinogens bei Basedow und Hyperthyreoidismus und eine Vermehrung bei Myxödem und Hypothyreoidismus."

Diesen *indirekten* Schlußfolgerungen fügt er einige Hypothesen über die Ursache der Fibrinogenverhältnisse und ihrer Beziehung zur Schilddrüsenfunktion hinzu, Verhältnisse, die auch heute noch ungeklärt sind.

Von dieser Zeit an war das Interesse für die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Blutgerinnung erwacht.

Noch im selben Jahre stellte *Matthes* experimentell fest, daß der Schilddrüsenpreßsaft die Gerinnung beschleunigt.

Paladino fand Zunahme der Viscosität des Blutes nach Schilddrüsenexstirpation.

Die Ursache der Gerinnungsveränderung aber blieb ungeklärt, denn wenn auch *Kottmann* einige Schlüsse in dieser Beziehung aus seinen Feststellungen zog, so blieb nach wie vor vieles problematisch.

Die Beurteilung der Zusammenhänge wurde auch dadurch erschwert, daß man auch die Schilddrüse immer mehr als ein Glied aus dem System der Drüsen mit innerer Sekretion anzusehen lernte, einem System, dessen einzelne Glieder zwar eine weitgehende Selbständigkeit besitzen, dennoch, wie von *Friedrich Kraus* betont wird, durch die mannigfaltigsten Korrelationen miteinander verbunden sind.

So ist man dazu gekommen, auch Basedow und Myxödem zum Teil vom Standpunkt der pluriglandulären Störung zu betrachten, bei denen zwar die Schilddrüse als Mittelpunkt der Erkrankung anerkannt wird, gleichzeitig aber unter Umständen Störungen des harmonischen Zusammenwirkens anderer endokriner Drüsen auftreten können.

Bei diesem Stande der Dinge veranlaßte mich *Guggenheimer*, den Einfluß endokriner Störungen auf die Blutgerinnung, auf dessen evtl. Bedeutung für die Analyse der jeweiligen primären Schädigungen er in seiner Arbeit über Eunuchoide bereits hingewiesen hatte, an einer größeren Anzahl von hierher gehörigen Kranken zu verfolgen.

Da wir bei der komplexen Bestimmung der *Blutgerinnungszeit* nicht zu einheitlichen Resultaten gelangten, gingen wir bald dazu über, mittels der *Wohlgemuth*schen Reihenmethode, die eine getrennte Bestimmung von Fibrinogen und Fibrinferment gestattet, auf Veränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren zu fahnden. Hier ergaben sich nun interessante Abweichungen gewisser innersekretorischer Erkrankungen, die Veranlassung gaben, zunächst auf diesen speziellen Punkt das weitere Augenmerk zu richten. Für die daneben mehrfach ausgeführte Bestimmung der Blutgerinnungszeit bevorzugten wir die *Capillarmethode von W. Schulz*:

Das Blut wird in Hohlperlencapillaren aufgefangen, die einzelnen Perlen derselben in gesetzten Zeitabständen abgebrochen und mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Das erste Auftreten eines Gerinnsels wird als Anfang, die vollkommene Erstarrung der Blutflüssigkeit in der Hohlperle als Ende der Gerinnung angesehen. Die normale Gerinnungszeit beträgt nach dieser Methode: Beginn ca. 7—12 Minuten (Mittel 9 Minuten), Ende 10—18 Minuten (Mittel 14 Minuten).

Auf die Fehlerquellen auch dieser relativ einfachen Methode in rein technischer Hinsicht, wie die Abhängigkeit von der Temperatur hat *Stromberg* in seiner Arbeit über Methodik und Wesen der Blutgerinnung eingehend hingewiesen.

Die Technik der angewandten *Wohlgemuthschen Reihenmethode zur Fibrinogenbestimmung* ist folgendermaßen:

Es werden absteigende Mengen von Fibrinogen mit gleichen Mengen Fibrinferment beschickt. Dabei wird die kleinste Menge Fibrinogen ermittelt, die noch ausreicht, mit der Fibrinfermentlösung ein Gerinnsel hervorzurufen.

Als Fibrinferment dient frisches Serum, als Fibrinogenlösung Magnesiumsulfatplasma nach *Alexander Schmidt*. Zur Herstellung desselben mischt man drei Teile frisches Blut mit einem Teil 28proz. Magnesiumsulfat, schüttelt gut durch und zentrifugiert.

Als Fibrinferment benutzt man entweder durch Schlagen gewonnenes Blutplasma oder frisch abgesetztes Serum. Im allgemeinen verwendet man das Serum in zehnfacher Verdünnung mit kalkfreier 1proz. Kochsalzlösung.

Darauf wird eine Reihe von Reagensgläsern mit absteigenden Mengen der zu untersuchenden Fibrinogenlösung gefüllt. Für die hierbei notwendigen Ver-



dünnungen verwendet man ebenfalls 1 proz. Kochsalzlösung. Darnach setzt man je 1 ccm der verdünnten Fibrinfermentlösung zu jedem Gläschen hinzu, schüttelt gut durch und stellt sie 24 Stunden in den Eisschrank.

Während dieser Zeit geht die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin in den einzelnen Gläschen im Verhältnis der jeweils vorhandenen Fibrinogenlösung vor sich.

Nach Ablauf der Frist stellt man fest, wo die Gerinnung stattgefunden und wo sie ausgeblieben ist. Gläschen mit vollkommen erstarrtem Inhalt bezeichnet man als + + + +, solche, in denen das Gerinnsel etwas weniger stark ist mit + + +, solche bei denen das Gläschen etwa bis zur Hälfte mit Gerinnsel gefüllt ist mit + +, solche in denen die Gerinnung noch schwächer ist mit +, solche in denen nur ganz geringes Gerinnsel zu sehen ist mit (+) oder Spur.

Wohlgemuth rechnet nun die kleinste Menge Fibrinogen, die noch imstande ist, ein Gerinnsel zu erzeugen, als Fibrinogeneinheit und berechnet, wieviel solcher Einheiten in 1 ccm Fibrinogen enthalten sind.

Ich habe auf die Berechnung der Fibrinogeneinheiten verzichtet, da mir die tabellarischen Übersichten in vorliegenden Fällen ein klareres Bild zu geben scheinen.

Was die Technik der Methode anbetrifft, so zeigte sich, daß *kein* wesentlicher Unterschied besteht, ob man als Fibrinferment Serum oder Plasma verwendet. Ich habe zu diesem Zwecke verschiedene Versuchsreihen aufgestellt und führe als Beweis folgendes Beispiel an:

Fibrinogenbestimmung.

	Fibrinogen	a	b	c	d
	0,25	+ +	+ +	+	0
1/10	1,0	+ + + +	+ + + +	0	0
	0,5	+ + + +	+ + + +	0	0
	0,25	+ + + +	+ + +	0	0
1/100	1,0	+ +	+ + +	0	0
	0,5	+	+	0	0
	0,25	Sp.	0	0	0
	0,1	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

g) Fibrinogen A mit 1 ccm 1/10-Plasma X (frisch).
b) Fibrinogen A mit 1 ccm 1/10-Serum X (frisch).
c) Fibrinogen A mit 1 ccm 1/10-Plasma Y (24 Stunden alt).
d) Fibrinogen B mit 1 ccm 1/10-Plasma Y (24 Stunden alt).

Das Fibrinogen derselben Patientin einmal mit Plasma, einmal mit Serum desselben anderen Patienten beschickt, ergeben im ganzen dieselben Gerinnungsresultate. Wir haben deshalb später immer *nur noch mit Serum* gearbeitet.

Aus dem Versuch geht aber ferner noch hervor, daß *das Fibrinferment frisch gebraucht werden muß.* Das 24 Stunden alte Plasma Y hat keine Wirkung mehr, wie die Rubriken c und d beweisen. Nach unseren Erfahrungen wird es am besten innerhalb der ersten 2 Stunden benutzt.



Was die Verdünnung des Fibrinferments anbetrifft, so ergab sich erfahrungsgemäß, daß das *Serum in 10facher Verdünnung von sicherster Wirkung* war. Wir haben vergleichsweise mit Verdünnungen von $^1/_{20}$, $^1/_{10}$ und $^1/_5$ gearbeitet. $^1/_{20}$ Verdünnungen ergaben zu schwache Wirkungen. Mit Verdünnungen auf $^1/_2$ aber arbeitet man nicht sicher, vielleicht weil ein Überschuß an Ferment einen Fibrinogenmangel etwas verdecken kann, wie ja auch meist erst die zweit- oder drittstärkste Fibrinogenverdünnung die stärksten Gerinnungen ergibt (zum Teil Schuld des Magnesiumsulfats).

Schließlich ergibt sich erfahrungsgemäß aus den Versuchen, daß man bei jedem Fibrinogenversuch Fibrinogenlösungen von normalen Individuen mitführen muß, da wir ja leider keine gleichmäßig zusammengesetzte Fibrinfermentlösung zur Verfügung haben. Infolgedessen ist es auch geraten, immer mehrere Versuche mit denselben Versuchspersonen aber verschiedenen Fibrinfermenten vergleichsweise anzustellen. Da sich das Magnesiumsulfatplasma längere Zeit im Eisschrank brauchbar erhalten läßt, ist dies ohne große Schwierigkeit zu ermöglichen.

Die Unterschiede in der Stärke der einzelnen Fibrinfermente sind, allerdings möglichst normale Blutflüssigkeiten vorausgesetzt, nicht groß. Immerhin muß man mit der Möglichkeit einer Differenz rechnen. Unter all meinen Versuchen habe ich nur ein einziges Mal mit einem Fibrinferment gearbeitet, das fast gänzlich ohne Wirkung war, ohne die Ursache dafür entdecken zu können.

A. Fall 1—6. Myxödeme.

Fall 1. **Ausgesprochenes Myxödem.**

Arbeiter von 36 Jahren.

Familienanamnese o. B. Früher angeblich gesund. Beim Militär fiel im März 1918 auf, daß ihm das Sprechen schwerer wurde, Gesicht und Füße anschwollen. Seitdem klagt er über große Mattigkeit, Kurzatmigkeit beim Umhergehen und leichtes Frieren.

Patient ist untersetzt. Die Gesichtsfarbe ist sehr blaß. Das Gesicht ist teigig angeschwollen, ebenso die Oberarme. Beide Supraclaviculargruben sind stark polsterartig vorgewölbt. Die Haut ist schilfrig, die Nägel brüchig, der Gesichtsausdruck ist schläfrig und niedergeschlagen. Psychisch erscheint Patient gehemmt und deprimiert. Die Schilddrüse ist nicht tastbar. Die Kopfhaare sind in der Scheitelgegend spärlich, sonstige Behaarung normal.

Puls 66, Blutdruck 95 mm Hg, Temperatur 35,8—36,8°.

Innere Organe o. B. Erythrocyten 3,2 Millionen, Hb. 70%. Das weiße Blutbild ergibt 65% Lymphocyten.

Der Blutgerinnungszeitversuch nach der *Schultz*schen Gerinnungsmethode ergibt: Beginn nach 4 Minuten — Ende nach 10 Minuten bei einer Temperatur von $20^1/_2$° (Gerinnungsbeschleunigung).

Die Fibrinogenmenge zeigt sich bei allen Versuchen, die mit seinem Serum gemacht werden, stark vermindert. In den meisten Fällen tritt mit seiner Fibrinogenmenge überhaupt kein Gerinnsel ein.



Fibrinogenbestimmung mit 1 ccm $^{1}/_{10}$-Serum A.

Fibrinogen	Fall 1	Kontrolle
0,5	0	++++
0,25	0	++++
0,125	0	++++
0,062	0	++++
0,031	0	++++
0,016	0	+++
0,008	0	+++
0,004	0	++
0	0	0

Fall 2. **Myxödem.**

Frau von 40 Jahren. Mutter zuckerkrank, sonst Familienanamnese o. B.

Die Krankheitsgeschichte zeigt seit den letzten 3 Jahren periodenweise auftretende Symptome von Menstruationsausfall, trockner schilfriger Haut, starker Schwäche und Müdigkeit, Schmerzen in den Beinen, geistige Mattigkeit, Symptome, die regelmäßig nach mehrwöchentlicher Thyreoideabehandlung gebessert wurden.

Status praesens: Allgemeiner Habitus gedunsen, besonders um die Augen. Auch an den Ober- und Unterschenkeln ist die Haut verdickt, Lymphdrüsen nirgends auffallend vergrößert, Haut- und Periostreflexe sehr schwach, Patellarreflexe lebhaft, Gesichtsausdruck schläfrig, Schilddrüse nicht abtastbar.

Patient wurde in der hiesigen Klinik zuletzt 7 Wochen lang mit Thyreoidin behandelt. Es trat auch hier wieder sichtbare Besserung ein.

Die Fibrinogenbestimmungen zeigen deutlich eine sehr starke Fibrinogenabschwächung vor der Behandlung, dagegen ein quantitatives Steigen nach der Behandlung.

a) Fibrinogenbestimmung vor der Behandlung mit 1 ccm $^{1}/_{10}$-Serum B.

Fibrinogen	Fall 2a	Kontrolle
0,5	0	0
0,25	0	+++
0,125	0	++++
0,062	0	++++
0,031	0	+++
0,015	0	+++
0,08	0	++
0,004	0	+
0,002	0	+
0,001	0	0
0	0	0

b) Fibrinogenbestimmung nach 7 Wochen Behandlung mit Thyreoidin mit 1 ccm $^{1}/_{10}$-Serum C.

Fibrinogen	Fall 2b	Kontrolle
0,5	+	+
0,25	++++	++++
0,125	++++	+++
0,062	++++	+++
0,031	+++	++
0,015	++	++
0,008	+	++
0,004	+	+
0,02	Sp.	Sp.
0,01	0	Sp.
0	0	0



Fall 3. **Myxödem.**

Patientin von 46 Jahren.

Familienanamnese o. B.

Patientin als Kind gesund, Mann gesund, 10 Partus, davon 4 Kinder lebend. Seit der Geburt des 10. Kindes vor 15 Jahren, bei der sie angeblich eine starke innerliche Blutung hatte, ist Patientin immer elend und matt. Ein halbes Jahr später bettlägerig — Ohnmachtsanfälle — starke Kopfschmerzen. Zähne fielen aus, Nägel brachen ab, Crines pubis fielen aus, Regel verschwand vollkommen (mit 36 Jahren) — Blutwallungen.

An den Füßen zeitweise Ödeme. Seit 7—8 Jahren Stärkerwerden der Leib- und Hüftgegend. Sprache wurde heiser und schleppend, Gedächtnis ließ nach, Schlafbedürfnis wurde sehr stark.

Im April 1918 wurde Pat. längere Zeit mit Corpus luteum behandelt. Es trat darauf Besserung ein. Jetzt wieder erneute Beschwerden.

Status: Sehr kleine schwächliche und greisenhaft aussehende Pat. von leicht disproportioniertem Wuchs (untere Extremitäten im Verhältnis zum Oberkörper zu kurz), Gesicht gelblich blaß und gedunsen, Augen tränend, starkes Fettpolster am Abdomen. Schilddrüse nicht palpabel, Zähne nicht mehr vorhanden, Nägel stark brüchig, Haut sehr trocken, keine Achsel- und Schamhaare (Achselhaare nie vorhanden gewesen). Pat. hat nie transpiriert und friert leicht. Schlafbedürfnis sehr stark. Gang langsam und etwas unsicher. Leichter Tremor der Hände. Gesichtsfeld besonders links stark verengt. Röntgenologisch keine Vergrößerung der Sella turcica.

Erythrocyten 4,5 Millionen, Hb. 70%, Leukocyten 3500. 50% Polynucleäre, 47% Lymphocyten, 3% Eosinophile.

Vor der Thyreoidinbehandlung wird die Gerinnungszeit nach *Schultz* bestimmt: Beginn 10 Minuten — Ende 20 Minuten (verlangsamt bei einer Temperatur von $20^1/_2$°).

Die Fibrinogenbestimmung nach *Wohlgemuth* wurde vor und nach den Thyreoidinbehandlungen zu wiederholten Malen ausgeführt. Es ergaben sich sehr charakteristische Veränderungen. Die erste Bestimmung ergab eine stark verminderte Fibrinogenmenge.

Nach 8 Tagen Thyreoidinbehandlung (Thyreoidea-Opton 1 ccm) machte Pat. einen viel frischeren Eindruck. Die *Wohlgemuth*sche Fibrinogenbestimmung ergibt eine bedeutende Zunahme an Fibrinogen.

Nach 10 thyreoidinfreien Tagen hatte sich der Zustand wieder sehr verschlechtert. Die Fibrinogenmenge war wieder herabgesunken.

Nach nochmaliger 10 tägiger Thyreoidinbehandlung stieg der Fibrinogengehalt wieder stark. Pat. fühlte sich wieder wohler, das Gehen fiel ihr leichter, die Stimmung war nicht mehr weinerlich.

Nach der letzten Thyreoidinbehandlung ergab der Gerinnungszeitversuch nach *Schultz*: Beginn 8 Minuten — Ende 22 Minuten, Temperatur $20^1/_2$°.

Der Beginn ist danach ungefähr normal, das Gerinnungsende noch verzögert.

a) Fibrinogenbestimmung vor jeder Behandlung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 3a	Kontrolle
0,5	0	++++
0,25	0	++++
0,125	0	++++
0,062	0	++++
0,031	0	++++
0,016	0	++++
0,008	0	+++
0,004	0	++
0	0	0

b) Fibrinogenbestimmung nach 8tägiger Thyreoidinbehandlung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 8a	Fall 8b	Kontrolle
	0,25	++	++	++
$^1/_{10}$	1,0	+ ?	++++	+++
	0,5	0	++++	++++
	0,25	0	++++	+++
$^1/_{100}$	1,0	0	+++	+++
	0,5	0	+	++
	0,25	0	0	+
	0,1	0	0	0
	0	0	0	0

c) Fibrinogenbestimmung nach 10 thyreoidinfreien Tagen mit 1 ccm $^1/_{10}$-Plasma.

	Fibrinogen	Fall 8c	Kontrolle
	0,25	0	++++
$^1/_{10}$	1,0	++	++++
	0,5	++	+++
	0,25	+	++
$^1/_{100}$	1,0	Sp.	+
	0,5	0	+
	0,25	0	0
	0,1	0	0
	0	0	0

d) Fibrinogenbestimmung nach erneuter 10tägiger Thyreoidinbehandlung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 8d	Kontrolle
	0,25	+++	+++
$^1/_{10}$	1,0	++++	++++
	0,5	+++	+++
	0,25	+++	+++
$^1/_{100}$	1,0	+++	+++
	0,5	++	+++
	0,25	++	+
	0,1	+	0
	0	0	0

Fall 4 und 5. **Fälle von Myxödem während der Behandlung.**

Fall 4. Ausgesprochenes Myxödem.

Knabe von 8 Jahren.

Eltern Vetter und Kusine, ein Bruder von 18 Jahren ebenfalls myxödematös, ein Bruder gesund.

Im Alter von $^1/_4$ Jahr reagierte der Junge noch gar nicht. Er wog damals 7 Pfund. Von da an wurde er täglich mit 0,3—0,4 g Thyreoidin behandelt. Mit $7^1/_2$ Jahren lernte er laufen.

Status praesens: Gewicht 37 Pfund, Größe eines 4jährigen Kindes.

Arme und Beine sind kurz. Habitus myxödematös, Haut trocken, an Händen und Füßen schilfernd. Haarentwicklung bis jetzt normal, Nägel brüchig, Zähne defekt.

Schilddrüse nicht zu tasten.

Der Gesichtsausdruck ist träge und stumpfsinnig. Bei der Blutabnahme schreit der Pat. wie ein Tier.

Der Knabe spricht jetzt im Alter von 8 Jahren noch kein Wort.

Bei der Fibrinogenbestimmung ergibt sich trotz der langen Thyreoidinbehandlung eine sehr starke Verminderung des Fibrinogengehaltes.



Fibrinogenbestimmung mit 1 ccm $^{1}/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 4	Kontrolle
0,5	0	+ + +
0,25	0	+ + + +
0,125	+	+ + + +
0,062	+	+ + + +
0,031	+	+ + +
0,016	Sp.	+ + +
0,008	0	+
0,004	0	+
0,002	0	+
0,001	0	Sp.
0	0	0

Fall 5. **Myxödem.**

Kind von 9 Jahren.

Größe eines 5jährigen Knaben. Gewicht 45 Pfund.

Unterhautbindegewebe im Gesicht und an den Extremitäten stark entwickelt, Nase gedunsen, Haut mäßig trocken, Zähne defekt, Haarentwicklung normal.

Stimme etwas heiser, Schilddrüse nicht zu tasten.

Knabe wird ebenfalls seit seinem zweiten Jahre mit täglich 0,3 g Thyreoidin behandelt.

Intelligenz und Größe haben seitdem bedeutend zugenommen, Pat. spricht und läuft. Der Gesichtsausdruck ist dennoch im allgemeinen schläfrig. Pat. leidet auch an Bettnässen. Der Stuhlgang ist leicht verstopft.

Fibrinogenbestimmung mit 1 ccm $^{1}/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 5	Kontrolle
0,5	0	0
0,25	0	+ + +
0,125	+ + +	+ + + +
0,062	+ + +	+ + + +
0,031	+ + +	+ + +
0,016	+	+ + +
0,008	0	+ +
0,004	0	Sp.
0,002	0	0
0,001	0	0
0	0	0

Fall 5 bietet einen leichteren Fall von Myxödem wie Fall 4, der auch therapeutisch besser beeinflußt wurde.

Die Fibrinogenbestimmung ergibt eine nicht so starke Verminderung wie Fall 4. Immerhin ist eine deutliche Abschwächung sichtbar.

Fall 6—10. Fälle von konstitutioneller Fettsucht mit thyreogener Komponente.

Fall 6. Hypothyreoidismus.

Patientin von 18 Jahren.

Familienanamnese o. B.

Pat. früher angeblich nie krank gewesen. Vor 2 Jahren bemerkte sie, daß sie stärker wurde.

Die Menstruation war seit dem 15. Jahre sehr unregelmäßig. Im vorigen Jahre blieb sie 8 Monate lang aus.

Status: Kräftiges Mädchen von gesunder Gesichtsfarbe, Augen etwas mongoloid, sehr starke Fettleibigkeit, besonders an den Hüften und den Mammae, die kolossal vergrößert sind.

79 kg bei Mittelgröße. Die Haut ist nirgends ödematös, aber überall verdickt, läßt sich in dicken Wülsten abheben.

Innere Organe o. B.

Trophoneurotische Störung der Hände mit Muskelatrophien.

Röntgenologisch keine Vergrößerung der Sella turcica.

Vor der Behandlung mit 1 ccm Thyreoidea-Opton jeden 2. Tag wurde eine Fibrinogenbestimmung nach *Wohlgemuth* vorgenommen:

a) Fibrinogenbestimmung vor der Behandlung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 6a	Fall 2a	Kontrolle
0,5	0	0	0
0,25	0	0	+++
0,125	++	0	++++
0,062	++	0	++++
0,031	++	0	+++
0,016	++	0	+++
0,008	+	0	++
0,004	+	0	+
0,002	0	0	+
0,001	0	0	0
0	0	0	0

Zum Vergleich führe ich bei diesem Versuch noch einmal die Fibrinogenbestimmung von dem Myxödemfall 2a mit an, da die Versuche mit demselben Ferment angestellt wurden.

Die Fibrinogenmenge von Fall 6a ist nicht so stark herabgesetzt wie bei Fall 2a. Immerhin ist doch eine deutliche Verminderung der Kontrolle gegenüber sichtbar.

b) Fibrinogenbestimmung nach 1 monatiger Thyreoideabehandlung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 6b	Fall 2b	Kontrolle
0,5	Sp.	+	+
0,25	++++	++++	++++
0,125	++++	++++	+++
0,062	++++	++++	+++
0,031	+++	+++	++
0,016	+++	++	++
0,008	+	+	++
0,004	+	+	+
0,002	Sp.	Sp.	Sp.
0,001	0	0	Sp.
0	0	0	0

Auch bei Fall 6 ist, wie bei den übrigen Fällen, eine starke Zunahme des Fibrinogengehaltes nach der Thyreoideabehandlung zu konstatieren.

Fall 7. **Konstitutionelle Fettsucht.**

Frau von 37 Jahren.

Mittelgroß, 75 kg Gewicht.

Eltern und sieben Geschwister sehr stark.

Mann WaR. ++, kinderlos.

Patientin selbst schon bei der Geburt sehr dick.

Früher sehr wenig geschwitzt, jetzt beim Laufen starker Schweißausbruch.

Seit 1 Jahr Haarausfall, Nägel nicht besonders rissig.

Fettansatz besonders an den Unterarmen und über dem Sternum.

Glanzauge, Tremor. Seit $^1/_4$ Jahr aufgeregt.



Schilddrüse fühlbar.
Periode immer nur sehr schwach (2 Tage).
Blutdruck 110 mm Hg.
Akzentuierter 2. Aortenton.
Die Fibrinogenbestimmung ergibt eine starke Verminderung.

Fibrinogenbestimmung mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 7	Kontrolle
0,5	0	0
0,25	0	+ + + +
0,125	0	+ + + +
0,062	0	+ + + +
0,031	0	+ + +
0,016	0	+ + +
0,008	0	+ +
0,004	0	+
0,002	0	0
0,001	0	0
0	0	0

Fall 8. **Konstitutionelle Fettsucht.**

Mädchen von 13 Jahren.
Größe 1,53 m; Gewicht 85,8 kg.
In der Familie starke Neigung zur Fettsucht.

Mutter nach der 5.—6. Geburt stärker, ein Bruder der Mutter an Herzverfettung gestorben (348 Pfund). Ein Bruder der Pat. bei der Geburt ein Gewicht von $13^3/_4$ Pfund, mit 4 Jahren 76 Pfund, mit 14 Jahren trat eine deutliche Gewichtsabnahme ein.

Pat. selbst bei der Geburt 7 Pfund, mit 4 Jahren 80 Pfund.

Sie war immer eine träge, mittelmäßige Schülerin.

Die Behaarung ist dem Alter entsprechend, Nägel und Zähne sind normal.

Das Herz ist vergrößert, erster Ton gespalten. Puls 88, Blutdruck 75—90 mm Hg als Maximum.

4,7 Millionen Erythrocyten, 9200 Leukocyten, davon 28% Lymphocyten, 65% Neutrophile.

Lymphdrüsen leicht vergrößert, in der Achselgegend und am Hals. Keine Vergrößerung der Hypophyse.

Pirquet +.

Mensis noch nicht eingetreten.

Schilddrüse nicht tastbar.

Die Fibrinogenbestimmung ergibt eine starke Verminderung des Fibrinogengehaltes.

Eine Thyreoideabehandlung konnte leider nicht eingeleitet werden.

Fibrinogenbestimmung: 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 8	Kontrolle
	0,5	0	+ +
$^1/_{10}$	1,0	Sp.	+ + + +
	0,5	Sp.	+ + + +
	0,25	Sp.	+ + + +
$^1/_{100}$	1,0	0	+ + +
	0,5	0	+ +
	0,25	0	+
	0,1	0	0
	0	0	0



Fall 9. **Konstitutionelle Fettsucht.**

Patientin von 23 Jahren.

85 kg Gewicht bei 1,65 m Größe. Starke Fettleibigkeit. Familienanamnese o. B. Mit 14 Jahren war Pat. schon vollkommen fertig entwickelt.

Seit ihrem 2. Jahre hatte sie vermutlich epileptische Krampfanfälle (Zungenbißverletzung).

Die Menses waren immer sehr mangelhaft (alle 4—6—8 Wochen nur einen Tag).

Außerdem leidet Pat. stets an kalten Händen und Füßen.

Seit den letzten Monaten klagt sie über Schmerzen in der oberen Brustgegend.

Sensibilitätsstörung in der rechten Hälfte der Oberlippe.

Erregbarkeit leicht erhöht, Lidtremor +, Chvostek +.

Die Adipositas ist an der unteren Körperhälfte besonders stark, vor allem an den Hüften und Oberschenkeln.

Das Herz ist etwas vergrößert.

Schilddrüse nicht palpabel. Die Sella turcica ist röntgenologisch normal.

Die Fibrinogenbestimmung ergibt wie bei Fall 8 eine sehr starke Herabsetzung des Fibrinogengehaltes. Leider konnte auch hier keine Thyreoideabehandlung eingeleitet werden.

Fibrinogenbestimmung: mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 9	Kontrolle
	0,5	Sp.	+ +
$^1/_{10}$	1,0	+	+ + + +
	0,5	0	+ + + +
	0,25	0	+ + + +
$^1/_{100}$	1,0	0	+ + +
	0,5	0	+ +
	0,25	0	+
	0,1	0	0
	0	0	0

Fall 10. **Thyreogene Fettsucht mit etwas eunuchoidem Typus.**

Mann von 25 Jahren.

Seit Kindheit sehr fettleibig.

114 kg Gewicht bei mittlerer Größe.

Die Fettverteilung hat etwas eunuchoiden Typus.

Die Nägel sind brüchig, die Behaarung ist normal, Zähne sind etwas defekt.

*Gräfe*sches Symptom + + +.

Die Sella turcica ist röntgenologisch unverändert.

Fibrinogenbestimmung: mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

Fibrinogen	Fall 10	Kontrolle
0,5	0	+
0,25	+ + +	+ + + +
0,125	+ + +	+ + + +
0,062	+ + +	+ + +
0,031	+ +	+ + +
0,016	+	+
0,008	+	+
0,004	Sp.	+
0.002	0	0
0,001	0	0
0	0	0

Die Fibrinogenverminderung ist zwar hier nicht bedeutend, doch erreicht das Gerinnsel nie eine Stärke von + + + +, was einer vollkommenen Gerinnung des Röhrcheninhaltes entspräche.



C. Ein Fall von Eunuchoidismus.

Fall 11. **Eunuchoidismus.**

Mann von 30 Jahren.

Größe 1,73 m eunuchoider Hochwuchs, auffällig lange Extremitäten, Schultern breit, Hüften von weiblichem Typus.

Mit 18 Jahren bereits so groß wie jetzt.

Hasenscharte und ausgesprochener Wolfsrachen.

Bis zum Alter von 25 Jahren nächtliches Bettnässen.

Kein Bartwuchs, wenige Achselhaare, an den Genitalien Haarentwicklung ebenfalls spärlich.

Penis ungefähr so groß wie eine große Klitoris, Hoden überhaupt nur rechtsseitig vorhanden, dort erbsengroß.

Keine sexuellen Regungen.

Nystagmus, Strabismus divergens.

Gebiß stark defekt, Nägel brüchig.

Thyreoidea von normaler Größe tastbar.

Stimme knabenhaft hoch.

Kehlkopfform kindlich.

Tickartige leichte Drehung des Kopfes nach rechts.

Sella turcica röntgenologisch vergrößert.

Starke rheumatoide Schmerzen.

Pat. macht einen durchaus dementen Eindruck, infantil, naiv, leicht erregbar.

Entsprechend dem von *Hertoghe* gezeichneten Bild des Hypothyreoidisme benigne deuteten auch in dieser Krankheitsgeschichte verschiedene Symptome auf Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion (Gebiß, Nägel, Haare Stimme, rheumatoide Schmerzen, Bettnässen).

Ein Fibrinogenbestimmungsversuch ergab eine starke Verminderung des Fibrinogens.

Das Fibrinferment war in diesem Falle bei der Kontrolle von nicht sehr starker Wirkung. Immerhin ist die Fibrinogenabschwächung bei Fall 11 durchaus deutlich.

Fibrinogenbestimmung: mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 11	Kontrolle
	0,25	0	0
$^1/_{10}$	1,0	0	+ + +
	0,5	0	+ + +
	0,25	0	+ + +
$^1/_{100}$	1,0	0	+ +
	0,5	0	Sp.
	0,25	0	0
	0,1	0	0
	0	0	0

Fall 12. **Dystrophia adiposo-genitalis.**

Frau von 40 Jahren.

Mit 28 Jahren die Regel verloren.

Seit 10 Jahren Sehstörungen, Wallungen und starke Gewichtszunahme. Jetzt Mattigkeit, Gedächtnisschwäche.

Die Adipositas ist an den Nates und an den Hüften und Oberschenkeln besonders stark.

Achselhaare und Crines pubis sind spärlich. Nägel dünn und brüchig, Zähne defekt.

Keine Polyurie, Schilddrüse nicht tastbar.



Typische bitemporale Hemianopsie.

Der Fall zeigt deutliche Störungen von seiten der Hypophyse und des Genitalapparates im Sinne einer Dystrophia adiposo-genitalis.

Röntgenologisch an der Sella turcica kein Befund.

Auch hier ergab sich eine deutliche Fibrinogenverminderung.

Fibrinogenbestimmung: mit 1 ccm $^1/_{10}$-Serum.

	Fibrinogen	Fall 12	Kontrolle
	0,25	+	+ +
$^1/_{10}$	1,0	+ + +	+ + +
	0,5	+ +	+ + + +
	0,25	+	+ + +
$^1/_{100}$	1,0	+	+ + +
	0,5	+	+ + +
	0,25	0	+ +
	0,1	0	+
	0	0	0

Wenn man nun auf die Krankheitsbilder zusammenfassend zurückblickt, so erkennt man, daß es sich bei allen Fällen um endokrine Störungen mit mehr oder minder starker Beteiligung der *Schilddrüse im Sinne einer Unterfunktion* handelt.

Gruppe A, Fall 1—5 sind als mehr oder weniger ausgesprochene *Myxödeme* anzusehen. Dafür sprechen die bei allen Fällen immer wiederkehrenden typischen oder abgeschwächten Symptome, wie wir sie nach dem *Hertoghe*schen Bilde des „*myxoedeme fruste*“ genau kennen.

Vor allem der gedunsene Habitus: Besonders Gesicht, Hände und Augenlider sind teigig geschwollen, ein bei jeder von diesen Krankheitsgeschichten sich wiederholender Befund.

Zweitens die typischen Veränderungen der Epithelialgebilde Haarausfall, Brüchigkeit der Nägel, Trockenheit oder Schilfrigkeit der Haut und Mängel in der Zahnentwicklung.

Drittens die charakteristischen Störungen des Nervensystems: Mattigkeit, Apathie und Schwäche.

Bei den Frauen tritt ferner meist noch die sog. Menorrhagia thyreopriva hinzu.

Diese einzelnen Symptome sind natürlich bei Fall 1—5 in wechselnder Stärke vertreten.

Am ausgesprochensten ist unzweifelhaft Fall 1. Hier sind tatsächlich alle charakteristischen Merkmale vorhanden. Neben der Gedunsenheit der Haut, den Störungen der Epithelialgebilde und den rein nervösen Veränderungen ist auch, dem Gedankengang *Hertoghes* folgend, das leichte Frieren des Patienten, das „Asthma thyreoideum“, die Beeinflussung des Stimmapparates sehr charakteristisch. Auch die psychische Hemmung und Depression fällt unter das Bild der thyreopriven Psychopathie.



Fall 2 ist dem Krankheitsbilde des Myxödems ebenso vollkommen entsprechend. Bei diesem Falle ist die regelmäßige Beeinflußbarkeit der Symptome durch Thyreoideabehandlung im Verlauf weniger Wochen von besonderem Interesse.

Bedeutsam scheint mir ferner die Angabe der zuckerkranken Mutter, worin vielleicht ein Hinweis für eine hereditäre Disposition zu endokrinen Störungen liegt. Daß Beziehungen zwischen Pankreas und Schilddrüse bestehen, ist sicher. Nicht selten treten leichtere Formen von Diabetes mellitus mit erheblicher Fettsucht zusammen auf.

Nicht minder typisch ist das Krankheitsbild von Fall 3. Hier ist das plötzliche Auftreten der Schilddrüsenveränderung nach einer schweren Erkrankung sehr charakteristisch. Die Literatur bringt mehrere solche Fälle.

Besonders wichtig ist die sofort eintretende Besserung nach Schilddrüsenbehandlung, die erneute Verschlechterung beim Aussetzen des Medikaments und die wiederum zu konstatierende Besserung nach erneuter Therapie.

Fall 4 und 5 sind zwei Kinder. Besonders der erstere Fall bietet das ausgesprochene Bild des kindlichen Myxödems, fast angrenzend an Kretinismus. Die vollkommene Reaktionslosigkeit des 8jährigen Knaben, der außer dem tierischen Schreien noch keinen menschlichen Laut von sich gegeben hat, die starke Wachstumshemmung, zusammen mit dem gedunsenen Habitus, sind außerordentlich charakteristisch für einen Schilddrüsenfunktionsausfall. Fall 5 ist ein leichterer Fall von kindlichem, angeborenem Myxödem und zwar deshalb auch leichter beeinflußbar.

Beide Kinder waren bei meinen Untersuchungen jahrelang vorbehandelt. Bei dem zweiten Kind war schon ein verhältnismäßig starker Einfluß der Thyreoideabehandlung zu spüren.

Fall 1—5 sind demnach als Myxödemfälle anzusprechen, bei denen sowohl die Symptome als auch die Beeinflussung durch Schilddrüsenbehandlung die Schilddrüseninsuffizienz beweisen. Alle diese Fälle zeigen eine Verminderung des Fibrinogens, z. T. in sehr starkem Grad, bei der *Wohlgemuth*schen Versuchsanordnung. Die Stärke der Verminderung ist infolge der differierenden Fibrinfermente untereinander nicht absolut vergleichbar. Soweit es möglich war, die Fälle vor und nach der Behandlung zu verfolgen (Fall 2 und 3), zeigt sich bei ihnen eine Veränderung des Fibrinogengehaltes nach Verabreichung von Thyreoidea-Opton (ein von *Abderhalden* hergestelltes Präparat, das aus dialysablen Eiweißprodukten besteht, gewonnen durch fermentativen Abbau der Schilddrüse). Dabei ist zu bemerken, daß bei den schon behandelten Fällen nicht immer die höchsten Werte gerade bei dem Versuch getroffen werden konnten, daß also wahrscheinlich noch

eine anfangs viel stärkere Fibrinogenverminderung zu vermuten ist (z. B. Fall 4 und 5).

Nach diesen Erfahrungen war es naheliegend, auch *Fälle von konstitutioneller Fettsucht* zu untersuchen, worüber die Untersuchungen auch heute noch nicht abgeschlossen sind.

Unter dem Material an Fettsuchtserkrankungen wiesen einige Fälle deutliche Symptome von Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion auf und hatten auch einen verminderten Fibrinogengehalt bei der *Wohlgemuth*schen Bestimmung. Unter den angeführten Krankengeschichten gehört Fall 6—10 zu der Gruppe B von *konstitutioneller Fettsucht mit thyreogener Komponente.*

Bei Fall 6 spricht sowohl die Krankheitsgeschichte (das mongoloide dicke Gesicht, die Fettleibigkeit, besonders an den Hüften und an den Mammae, ferner die Menorrhagien) als auch der Erfolg der Therapie mit Thyreoidea-Opton für die Richtigkeit der Diagnose.

Fall 7 ist insofern besonders bemerkenswert, als er eine merkwürdige Kombination von Hypothyreoidismus und Hyper- resp. Dysthyreoidismus bietet. Es spricht dafür einerseits die starke Fettleibigkeit des Patienten von Geburt an. Die Periode bleibt immer mangelhaft. Dann treten plötzlich mit ca. 35 Jahren epitheliale Störungen (Haarausfall, leichte Rissigkeit der Nägel, Transpirationsmangel) hinzu, alles Symptome, die an eine Unterfunktion der Schilddrüse denken lassen. Seit einem Vierteljahr aber ist Patientin aufgeregt, sie zeigt das typische thyreotoxische Glanzauge, den Tremor der Hände, Symptome, die sich dem Bilde des Basedows nähern.

Solche Kombinationen in dieser oder umgekehrter oder zeitlicher Reihenfolge sind verschiedentlich in der Literatur beschrieben worden. *Von Noorden* behauptet, daß, wie bei der Basedowkrankheit außer der Hyperfunktion, auch bei Myxödem außer der Hypofunktion mit einer Dysfunktion der Schilddrüse zu rechnen ist. Die Möglichkeit einer Kombination beider Erkrankungen liegt deshalb nahe.

Fall 7 zeigt eine sehr starke Herabsetzung des Fibrinogengehaltes bei der *Wohlgemuth*schen Bestimmung.

Fall 8 ist wiederum ein Kind, diesmal mit angeborener Fettsucht. Bei Kindern ist eine exogene Fettsucht, wie es *von Noorden* betont, von äußerster Seltenheit, sie ist meist als Abart des kindlichen Myxödems zu deuten. Auch die Untersuchung des Fibrinogengehaltes entsprach vollkommen den Befunden beim typischen Myxödem, im Gegensatz zu anderen Fällen von Fettsucht, bei denen wir keine Abweichung im Fibrinogengehalt fanden, bei denen wir aber auch klinisch keine endokrine Störung vermutet hätten.

Auch bei Fall 9 ergab die Untersuchung auf den Fibrinogengehalt nach *Wohlgemuth* eine sehr starke Verminderung. Daß es sich auch



bei dieser Fettsucht um eine innersekretorische Störung handelte, geht aus dem Krankheitsbild aus verschiedenen Symptomen hervor, die wir schon früher beim *Hertoghe* schen Bilde des „hypothyreoidisme benigne" angegeben fanden: die Menorrhagien, die rheumatoiden Schmerzen, die kalten Hände und Füße.

Nach *Kraepelin* ist auch der positive Chvostek von besonderer Wichtigkeit. Er selbst bringt verschiedene Myxödemfälle, bei denen er dieses Symptom als besonders bemerkenswert hervorhebt.

Fall 10 leitet mit seinen Krankheitserscheinungen zu dem folgenden Fall von Eunuchoidismus über. Es handelt sich hier um eine *Fettsucht mit eunuchoidem* Typus.

Tandler und *Gross* brachten zum erstenmal die Trennung zwischen eunuchoidem Hochwuchs und eunuchoidem Fettwuchs. Es handelt sich hier um Individuen mit Unterentwicklung der Genitalien, ähnlich wie bei den Kastraten, deren Habitus das eine Mal durch ihre abnorme Länge mit Disproportion der Körpermaße, das andere Mal durch ihre Adipositas charakterisiert ist. Neben einer allgemeinen Fettsucht ist die Fettanhäufung besonders in der Gegend der Mammae, des Unterbauches, der Nates und der Cristae iliacae lokalisiert.

Über die primäre Störung für diese Hypoplasie des Genitale, verbunden mit Wachstumsanomalien und Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale ist noch nichts Sicheres bekannt. Einerseits wird wegen der Ähnlichkeit mit dem Krankheitsbilde der Dystrophia adiposo-genitalis eine Mitbeteiligung der Hypophyse vermutet, andererseits erinnert *von Noorden* bei der Ausbildung der Adipositas an eine Beteiligung der Schilddrüse.

In unserem Falle spricht außer der Adipositas auch die Brüchigkeit der Nägel für eine Beteiligung der Schilddrüse. Die Fibrinogenuntersuchung zeigt hier nur eine leichte Herabsetzung der Kontrolle gegenüber.

Viel stärker ist die Verminderung bei Fall 11, der einen Fall von eunuchoidem Hochwuchs darstellt. Der eunuchoide Habitus dieses Patienten ist unverkennbar. Es handelt sich um einen hochaufgeschossenen jungen Mann, mit absoluter Disproportion in den Körpermaßen. Neben der mangelhaften Entwicklung der Genitalien (Penis und Hoden sind abnorm klein) sind auch Hasenscharte und Wolfsrachen als Zeichen mangelhafter, fehlerhafter Entwicklung nicht uninteressant. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind mangelhaft ausgebildet, die Kehlkopfform ist kindlich, die Stimme knabenhaft hoch, der Bartwuchs fehlt, die Crines pubis sind spärlich.

Guggenheimer hat das Bild des eunuchoiden Habitus in seiner Abhandlung über Eunuchoide ausführlich beschrieben. Er macht auch darauf aufmerksam, daß nicht nur bei eunuchoidem Fettwuchs, wo *von Noorden* an den die Oxydationsprozesse regulierenden Einfluß des



inneren Sekretes der Schilddrüse erinnert, an eine Mitbeteiligung der Schilddrüse zu denken ist, sondern daß auch bei eunuchoidem Langwuchs eine Schilddrüsenfunktionsstörung in Betracht zu ziehen ist; ebenso wie der Schilddrüsenmangel oft die Geschlechtsfunktion beeinflußt, so auch umgekehrt.

Beim Betasten ist die Schilddrüse bei diesen Fällen von Eunuchoidismus von wechselnder Größe. *Launois* und *Roy* beschreiben Fälle, bei denen sie bisweilen vergrößert, bisweilen von normaler Größe oder auch enorm klein ist.

Auch bei *Guggenheimers* Fall war die Schilddrüse ebenso wie bei diesem Patienten deutlich palpabel, was aber nicht mit der Funktion identisch zu sein braucht.

In diesem Zusammenhange macht *Guggenheimer* darauf aufmerksam, daß vielleicht das Blutbild, vor allem die Prüfung der Gerinnungszeit, uns gewisse Anhaltspunkte über den Funktionszustand der Thyreoidea geben können, allerdings schon hier mit der Einschränkung, daß die Beurteilung dadurch, daß die Sekrete verschiedener Blutdrüsen scheinbar die Blutgerinnungszeit beeinflussen, stark erschwert wird.

Bei dem vorliegenden Fall ist die Verminderung des Fibrinogengehaltes bei der *Wohlgemuth*schen Bestimmung außerordentlich stark.

Der letzte Fall (Fall 12) bringt eine dem Bilde des Eunuchoidismus sehr naheliegende Erscheinung, das der Dystrophia adiposo-genitalis.

Im Jahre 1901 lehrte uns *Fröhlich* zum erstenmal aus der eigenartigen Gruppierung der klinischen Symptome (Fettansatz an der unteren Körperhälfte, Dystrophien an den Genitalien, Zeichen eines basalen Hirntumors) die Diagnose auf eine primäre Erkrankung der Hypophysis cerebri zu stellen.

Von diesen Symptomen ist im Krankheitsbefund unseres Falles außer dem charakteristischen Fettansatz, besonders an der unteren Körperhälfte, vor allem das Symptom der bitemporalen Hemianopsie auf einen dem eigentümlichen Habitus zugrundeliegenden Hypophysentumor hinweisend.

Schon *Ponfick* und *Eichhorst* brachten im Jahre 1899 2 Fälle, bei denen bei angeborener Schilddrüsenaplasie oder Hypoplasie — Myxödem — bei der Sektion deutliche Hypophysenerkrankungen zu konstatieren waren. Entwicklungsgeschichtlich ist dabei interessant, daß beide Organe ursprünglich echte Drüsen waren und einen Ausführungsgang besaßen, der später verkümmert ist.

Außer der nach *von Noorden* durch die mangelnde oxydationserregende Funktion der Schilddrüse bedingten Adipositas läßt sich bei diesem Fall auch aus den Störungen an den Epithelialgebilden (Haare, Nägel, Zähne), ferner aus der Menorrhagia thyreopriva, auf einen Hypothyreoidismus schließen.



Auch hier ergibt sich eine deutliche Fibrinogenverminderung bei der *Wohlgemuth*schen Bestimmung.

Wenn man nun noch einmal die Krankheitsbilder zusammenfaßt, so finden wir bei allen wiederkehrend die *Hypofunktion der Schilddrüse zusammen mit* der sich überall wiederholenden *Herabsetzung des Fibrinogengehaltes*.

Fibrinogenbestimmungen bei endokrinen Störungen liegen noch nicht vor. Einzelne Angaben macht *Kottmann*. Er kommt nur *indirekt* zu der Schlußfolgerung, daß entsprechend der Beschleunigung der Gerinnung beim Myxödem eine Vermehrung des Fibrinogens vorliege.

Soweit bei uns Gerinnungszeitbestimmungen bei Myxödem resp. Hypothyreoidismus gemacht worden sind, so können wir nicht immer die Ergebnisse von *Kottmann* (einer Gerinnungsbeschleunigung beim Myxödem) bestätigen.

Wir möchten aber diesen Teil der *Kottmann*schen Resultate nicht in Frage ziehen, da die Gerinnungszeitversuche von uns nicht regelmäßig vorgenommen wurden.

Dagegen können wir die hypothetischen Folgerungen von *Kottmann*, daß das Fibrinogen bei Myxödem und Hypothyreoidismus vermehrt sei, nicht anerkennen, weil keine direkten Fibrinogenbestimmungen zugrunde liegen. Unsere Ergebnisse zeigen ganz eindeutig, daß bei Hypothyreoidismus bei der *Wohlgemuth*schen Bestimmungsmethode in der Regel Verminderung des Fibrinogengehaltes auftritt.

Auch bezüglich des Morbus Basedow differierten die Untersuchungen über den Fibrinogengehalt von den *Kottmann*schen Resultaten, der bei *Basedow* immer verminderte Quantitäten nachwies, während bei uns die *Wohlgemuth*sche Bestimmung niemals eine Herabsetzung des Fibrinogengehaltes angab, allerdings auch keine Erhöhung, die wir zunächst erwartet hätten. Doch mögen dabei Momente eine Rolle spielen, die an weiteren Versuchen noch verfolgt werden sollen. Die Fibrinogenmenge bei Basedow war immer stark. Von einer direkten Vermehrung der Norm gegenüber konnte man nicht sprechen, da wir bei zwei Fällen von luetischem Icterus gravis, die wir zufällig vergleichsweise mit einigen Basedowfällen gemeinsam untersuchten, eine noch viel stärkere Gerinnungsbildung fanden.

Fibrinogenbestimmung mit 1 ccm $^1/_{10}$ Serum.

	Fibrinogen	luet. Ikt.	Basedow	Myxödem (Fall 1)	Kontrolle
	0,25	+++++ ganz aus-	++++	+	++++
$^1/_{10}$	1,0	+++++ füllend	++++	+	++++
	0,5	+++++ und fest	++++	0	++++
	0,25	++++	++	0	+++
$^1/_{100}$	1,0	+++	++	0	+++
	0,5	+++	+	0	++
	0,25	++	0	0	+
	0,1	+	0	0	0
	0	0	0	0	0

Ich führe zur Übersicht eine Tabelle an, bei der ich alle Abstufungen Myxödem, Basedow, luetischer Ikterus und Kontrolle zusammen mit demselben Ferment untersuchen konnte. Es ließ sich daraus erkennen, daß beim luetischen Ikterus die Gerinnselbildung am stärksten war. Das Gerinnsel war so stark, daß es das Reagensglas förmlich ausfüllte. Worauf die Fibrinogenvermehrung in diesen Fällen beruht, ist noch völlig unklar und soll weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Bei dem *Schultz*schen Gerinnungszeitversuch ergaben beide Fälle von Icterus gravis starke Gerinnungsbeschleunigung: Fall 1: Anfang 4 Min., Ende 6 Min. — Fall 2: Anfang 4 Min., Ende 11 Min. (beide Fälle hatten Neigung zu hämorrhagischer Diathese).

Es erscheint mir hier gerade wichtig, darauf hinzuweisen, daß Gerinnungszeit und Fibrin- resp. Fibrinogengehalt überhaupt nicht parallel zu laufen brauchen. Diese Erfahrung machten wir bei häufigen Untersuchungen. So auch z. B. bei einem Fall von Hämophilie, der trotz einer starken Gerinnungsverzögerung von 21—64 Min. keine Verminderung der Fibrinogenmenge zeigte, was ja auch aus der Literatur bestätigt ist. Nur *Raabe* und *Salomon* beschreiben bisher einen Fall von Hämophilie mit Fibrinogenverminderung.

Als feststehendes Ergebnis ist einstweilen anzusehen, daß wir bei den vorstehenden vier Gruppen von Störungen innerer Sekretion (A. Myxödem — B. konstitutionelle Fettsucht mit thyreogener Komponente — C. Eunuchoidismus und D. Dystrophia adiposo-genitalis) eine Verminderung des Fibrinogens mit der *Wohlgemuth*schen Methode einwandfrei nachweisen konnten. Ein Zusammenhang mit den Verhältnissen des Blutgerinnungszeitablaufs selbst ist damit nicht herzustellen. Nichtsdestoweniger dürfte dieses Phänomen eine erhebliche klinische Bedeutung haben, da es vielleicht in den Stand setzt in dem so wechselvollen Symptomenbild endokriner Störungen eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion zu erkennen.

Natürlich bedarf es noch weiterer Untersuchungen und Nachforschungen durch Tierexperimente. Auch für die Fälle von Fettsucht wäre eine genaue Indikationsstellung für Schilddrüsenbehandlung damit möglich. Die beste Stütze dafür liegt in den, wie die vorliegenden Fälle zeigen, bereits mehrfach gelungenen therapeutischen Erfolgen. Alle Fälle, die behandelt wurden, haben Schilddrüse ohne nachteilige Nebenerscheinungen vertragen. Als therapeutische Mittel wurden Glandulae Thyreoideae Merck und Thyreoidea-Opton verwendet, letzteres per os und subcutan.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Albertoni*, Recherches sur les modifications du sang consécutives à l'exstirpation de l'appareil thyréo-parathyréoidisme. Arch. internat. de Physiol. 1911, S. 29 (1414). — [2]) *Arthus*, Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Collection



scientia. Paris 1899. — [3]) *Asher*, Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüsensekrete. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 34. — [4]) *Austin* und *O. H. P. Pepper* (Philadelphia), Experimental observations on the coagulation of oxalated plasma with a study of some case of purpura. Arch. of internat. med. 1913. — [5]) *Bence* und *Engel*, Über Veränderung des Blutbildes bei Mxyödem. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25. — [6]) *Bergmanns*, a) Stoffumsatz bei infantilem Myxödem und bei Adipos. univ. Zentralbl. f. Physiol. **5**, 43; b) Die Fettsucht, Oppenheimers Handbuch der Biochemie II, **2**, 208. 1910. — [7]) *Biedl*, Innere Sekretion 3. Aufl. 1916. — [8]) *Blumenthal*, Über den Einfluß der Schilddrüse auf das Blut. Folia haematologica **9**, 165. 1910. — [9]) *Borchardt*, a) Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912; b) Therap. Halbmonatsh. **4**. 1920. — [10]) *Bordou* und *Gengou*, Recherches sur la coagulation du sang. Ann. de l'inst. Pasteur 1903, S. 822. — [11]) *Bultschenko* und *Drinkmann*, Blutuntersuchungen nach Exstirpation der Schilddrüse. Allg. med. Zentralztg. **60**. 1897. — [12]) *Caro*, Blutbefunde bei Morb. Basedow und bei Thyreoidismus. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 39, S. 1755. — [13]) *Claude* und *Gougerot*, Insuffisance pluriglandulaire. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1912, S. 489 und 897. — [14]) *Corin* und *Ansiaux*, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **3**, 434. — [15]) *Dastre* und *Floresco*, Blutgerinnungsarbeiten. Arch. f. Pdysiol. **25**. — [16]) *Dehnecke*, Über Blutgerinnung und Blutkrankheiten. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Märzheft, 11. Jahrg. — [17]) *Domarus* und *Salle*, Blutgerinnung und Thorium X. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 43. — [18]) *Doyon*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **66**, 428. 1910. — [19]) *Eichhorst*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, Heft 3 und 4. — [20]) *Elkisch*, Kombinierte Blutdrüsenerkrankungen. Inaug.-Diss. Berlin 1918. — [21]) *Eppinger*, *Falter* und *Rudinger*, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 1. 1908 und **67**, 380. 1909. — [22]) *Esser*, Blut- und Knochenmark nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**, 576. 1907. — [23]) *Falk*, Über die Eigenschaft des Capillarblutes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **59**, 26. 1872. — [24]) *Falta*, Über die Korrelationen der Drüsen mit innerer Sekretion. — [25]) *Falta*, *Groh*, *Staehelin*, Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch an pankreaslosen Hunden. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, Heft 4, 5. 1907. — [26]) *Fellner*, Über intravasale Gerinnungen nach Injektion von Uterusextrakten. Zentralbl. f. Gynäkol. **23**. 1909. — [27]) *v. Fengvessy*, Über Wirkung des Schilddrüsensaftes auf Zirkulation und Atmung. Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 6. — [28]) *Fonio Bern*, Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chirurg. **28**. — [29]) *Fuld* und *Schlesinger*, Über die Gerinnung des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 28. — [30]) *Gaudy*, Myxoedème acquis de l'adulte avec regression sexuelle etc. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **19**, 1226. 1906. — [31]) *Guggenheimer*, a) Über Eunuchoide. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, **107**, 515—550. 1912. b) Zahnfleischblutungen bei hämorrhagischen Diathesen und ihre interne Behandlung. Dtsch. Wochenschr. f. Zahnheilk. 1920, Nr. 4. — [32]) *Hammarsten*, Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung. Zeitschr. f. physikal. Chem. 1896. — [33]) *Haskovou*, Einwirkung des Schilddrüsensaftes auf den Kreislauf. Wien. med. Blätter 1896. — [34]) *Hekma*, Über Fibrin und das Wesen der Blutgerinnung 1914. Zitiert nach Zentralbl. f. inn. Med. — [35]) *Hertoghe*, a) De l'hypothyréoidie benigne chronique ou myxoedème fruste. Nouvelles iconogr. de la salpêtrière. Juli-August 1898; b) Eine Reihe von Arbeiten im Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique **10**—**13**. 1895—1899; c) Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und die Entwicklung des chronischen gutartigen Hypothyreoidismus. München 1900, übersetzt von Spiegelberg. — [36]) *Herzfeld* und *Klinger*, a) Zur Funktion der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschr. **1**, 647. 1918; b) Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr. **82**, Heft 5 u. 6. 1917;



c) Biochem. Zeitschr. **71**, 405. — [37]) *Heubner*, Die Spaltung des Fibrinogens bei der Fibringerinnung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 229. 1903. — [38]) *Hinman* und *Sladen*, Measurement of the coagulation-time. Bull. of the Johns Hopkins hosp. **18**. 1907. — [39]) *Huiskamp*, Zur Fibringlobulinfrage. Zeitschr. f. physikal. Chem. 1905. — [40]) *Jaffé*, Blutgerinnungsbestimmungen bei Carcinom und Sarkom. Folia haematol. **15**, Heft 1, S. 167. 1918. — [41]) *Jakoby*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **30**, 174. 1900. — [42]) *Jaquet* und *Svenson*, Stoffwechsel fettsüchtiger Individuen. Zeitschr. f. klin. Med. **41**, 375. 1900. — [43]) *Josefson*, Dentition und Haarentwicklung unter dem Einfluß der inneren Sekretion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **113**, 591. 1914 (**5**, 1753). — [44]) *Kappis*, a) Hutchinsons Zähne als Ausdruck der Insuffizienz der Schilddrüse. Dermatol. Wochenschr. **58**, 1914; b) Lymphozytose des Blutes bei Basedow und Struma. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **81**, 729. 1910. — [45]) *Katznelson*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. — [46]) *Kintsi*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1912, Nr. 36, S. 399. — [47]) *Kocher*, g) Blutuntersuchungen bei Morbus Basedow. Arch. f. klin. Chirurg. **87**. 1908; b) Referat über die Pathologie der Schilddrüse. XXIII. Kongreß für innere Medizin, München. — [48]) *Kost-lévy*, Über chronische Thyreotoxikosen. N. c. M. C. **19**, 616. 1909. — [49]) *Kottmann*, a) Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse (mit *Lidsky*). I. Mitteilung über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Schilddrüse. Zeitschr. f. klin. Med. **71**, Heft 5—6. 1910 (1374).; b) Über den Fibringehalt des Blutes im Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion. II. Mitteilung. Ibidem 1910 (1375); c) III. Mitteilung über Schilddrüse und Autolyse. Ibidem 1910 (1376); d) Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Blutgerinnung. Sitzung des med.-pharmazeutischen Bezirksvereins Bern, Schweiz. Rundschau f. Med. 1910, Nr. 1; e) Korrespondenzbl. d. Schweiz. Ärzte 1910, Nr. 34. — [50]) *Kraepelin*, Zur Myxödemfrage. Neurol. Centralbl. **2**. 1890. — [51]) *Kraus*, Referat über die Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongreß für innere Medizin, München. — [52]) *Küster*, Die Bedeutung der Blutgerinnung für die Entstehung der Thrombose. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46. — [53]) *Langstein* und *Mayer*, Über das Verhalten der Eiweißkörper des Blutplasmas bei experimentellen Infektionen. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 68. 1904. — [54]) *Leschke*, Die wechselseitigen Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Halle 1920. (Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Bd. V, S. 6.) — [55]) *Loeb*, Untersuchungen über Blutgewinnung. Biochem. Zeitschr. **16**, 154. [56]) *Magnus-Levy*, Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea. Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 30. — [57]) *Magnus-Levy*, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Gas- und Stoffwechseluntersuchungen bei Schilddrüsenfütterung. Zeitschr. f. klin. Med. **33**. 1897. — [58]) *Mansfeld*, Blutbildung und Schilddrüse. Mittl. z. P. A. **152**. 1913 und Magyar Orvosi Arch. **13**, 188. 1912 (III, 1725). — [59]) *Mathes*, Über den Einflnß des Schilddrüsenpreßsaftes auf die Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 19. — [60]) *Meumacher*, Blutbefund bei Myxödem. Monatsschr. f. Kinderheilk. **6**, 666. 1907. — [61]) *Moravitz*, a) Zur Kenntnis der Vorstufen des Fibrinfermentes. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 381. 1903; b) Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn. d. Physiol. **4**, 307. 1905; c) Die Blutgerinnung. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden von Abderhalden I, Berlin-Wien 1911. — [62]) *Moravitz* und *Lossen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. — [63]) *Moravitz*, Biochem. Zeitschr. **18**, 30. — [64]) *Müller, Charl.*, Morphologie bei Struma. Med. Klinik 1910, Nr. 34. [65]) *Müller, T. Ph.*, Über chemische Veränderung des Knochenmarkes nach intraperitonealer Bakterieneinspritzung. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 454. 1905. — [66]) *Murray*, Diagnosis of early thyreoidal fibrosis. Brit. med. journ. 1898, S. 942. — [67]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Leipzig 1908. — [68]) *Neu* und *Kreis*, Beiträge zur Methodik der Bestimmung der Blutgerinnungsfähigkeit während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 46. —



[69]) *Nolf*, a) Contribution à l'étude de la coagulation du sang. III. Mém. Arch. internat. d. Physiol. 1908; b) Eine neue Theorie der Blutgerinnung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **10**, 278. 1913. — [70]) *von Noorden*, Die Fettsucht. 3. Aufl. 1910. — [71]) *Novak*, Die Bedeutung d. Genitales für den Gesamtorganismus. Nothnagels Suppl. Deuticke, Wien 1912. — [72]) *Oswald*, Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916. — [73]) *Paladino*, Veränderungen der phys.-chemischen Eigenschaften des Blutserums nach Schilddrüsenexstirpation. Biochem. Zeitschr. **42**, 302. 1912, II, 1608. — [74]) *Pari*, Über den Einfluß der Schilddrüse auf den zeitlichen Ablauf der Zersetzungen. Biochem. Zeitschr. **13**. 1908. — [75]) *Pekelharing*, Bemerkungen über Fibrinfermente 1908. — [76]) *Pfeiffer*, Über Fibrinogengehalt des leukämischen Blutes. Zentralbl. f. inn. Med. 1904, S. 809. — [77]) *Rabe* und *Salomon*, Über Faserstoffmangel im Blut bei einem Fall von Hämophilie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, Heft 3 u. 4, S. 248. — [78]) *Rettger*, The coagulation of Blood. Americ. journ. of physiol. **24**, Nr. 4, S. 406. 1903. — [79]) *Roos*, Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. 1895. — [80]) *Roth*, Das Blutbild bei Morbus Basedow. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — [81]) *Schmidt, Alexander*, a) Über Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1861; b) Zur Blutlehre. Leipzig 1892. — [82]) *Schultz, J. W.*, Blutgerinnungszeit und Leukocytose. Zentralbl. f. inn. Med. 1912, S. 221. — [83]) *Schultz, Werner*, a) Eine neue Methode zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1910; b) Technik und Ergebnisse in meiner Blutgerinnungsmethode. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 1, S. 4. — [84]) *Seitz*, Innere Sekretion und Schwangerschaft 1919. — [85]) *Spiethoff*, Blutdruckmessung bei Morbus Basedow. Zentralbl. f. inn. Med. **34**. 1892. — [86]) *Staehelin*, Experimentelle Beiträge zur Veränderung des normalen Blutbildes beim Menschen nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz. Med. Klinik **24**. 1912. — [87]) *Stern*, Zur Diagnose der Hyperthyreose. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 9. — [88]) *Stoeltzner*, Hypothyreoidismus im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**, Heft 2. — [89]) *Strauss*, Zur Lehre von der neurogenen und thyreogenen Glykosurie. Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 18 u. 20. — [90]) *Stromberg*, Methodik und Wesen der Blutgerinnung. Biochem. Zeitschr. **37**, Heft 3—4. 1911. — [91]) *Tendelow*, Pathologische Anatomie. — [92]) *Turin*, Blutuntersuchungen unter dem Einfluß der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanzen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **107**. 1910. — [93]) *Ullmann*, Beziehungen zwischen Uterusmyom und Kropf. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 116. — [94]) *Ulrich*, Über Morbus Basedow und Myxödem. Therapeutische Monatsschr. 1909, S. 291. — [95]) *van Lier*, Blutuntersuchungen bei Morbus Basedow. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **69**, 201. — [96]) *Vierordt*, Arch. f. Heilkunde **19**. 1878. — [97]) *Wieland*, Hypothyreose und Athyreose. Zeitschr. f. Kinderheilk. **4**, 310. 1912. — [98]) *Wohlgemuth*, Fermentmethoden. Springer 1913. — [99]) *Woldridge*, Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891. — [100]) *Zak*, Studium zur Blutgerinnungslehre. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 1.

Autorenverzeichnis.

Amersbach, Karl. Elektrophysiologische Untersuchungen an der Kehlkopfmuskulatur. S. 122.

Berger, Wilhelm. Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen. Ein experimenteller Beitrag zur Pathologie des Serumproteins und zur Proteinkörpertherapie. S. 1.

Beutner, R. und *M. Busse.* Versuche zur Nachahmung der Zellteilung und karyokinetischer Figuren. S. 90.

Bieling, R. und *S. Isaac.* Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. III. Der Mechanismus der Ausscheidung artfremder u. vergifteter arteigener Blutkörperchen. S. 154.

— —, Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. IV. Die Bedeutung des Reticulo-Endothels. S. 180.

Busse, M., siehe R. Beutner.

— *Margarete Agnes.* Innersekretorische Erkrankungen, namentlich der Schilddrüse, in ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung. S. 423.

Diegler, Robert, siehe Martin Gildemeister.

Dieter, Walter und *Chou Sung-Sheng.* Zur Physiologie und Morphologie der Capillaren am Nagelwall bei gesunden Menschen. S. 234.

Gildemeister, Martin und *Robert Diegler.* Zur Lehre von der primär. Schädigung des Herzens durch Starkströme. S. 144.

Handorf, Heinrich. Ein neues Prinzip zum Nachweis der Veronalgruppe. Kritische Beiträge zur Diagnose der Veronalintoxikation. S. 56.

Hoshino, Nobuo, siehe Ken Kuré.

Isaac, S., siehe R. Bieling.

Joachimoglu, G., Die Pharmakologie des Arsenwasserstoffs. S. 152.

Kishimoto, Michio, siehe Ken Kuré.

Koenigsfeld, H. und *E. Oppenheimer,* Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens. S. 106.

Koennecke, Walter. Exper. Innervationsstörungen am Magen und Darm. S. 384.

Kuré, Ken, Tetsushiro Shinosaki, Michio Kishimoto, Michisaburo Sato, Nobuo Hoshino und *Yoshinobu Tsukiji.* Die doppelte tonische und trophische Innervation der willkürlichen Muskeln. (Steigerung des sympathischen Tonus und der Sehnenreflexe.) S. 244.

Langer, Hans. Die Desinfektionswirkung v. Farbstoff-Metall-Kombination. S. 45.

Nissen, Rudolf. Zur Frage der Wirkung von Schutzkolloiden bei kolloidalen Metallösungen. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des reticuloendothelialen Systems und der Eisenreaktion. S. 193.

Oppenheimer, Ernst. Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern. S. 96.

— —, siehe K. Koenigsfeld.

Platz, O. Wirkung des Atropins auf Puls und Blutdruck. S. 81.

Rauch, Hans. Blutbild und Blutkrise bei experimenteller Bleivergiftung. S. 50.

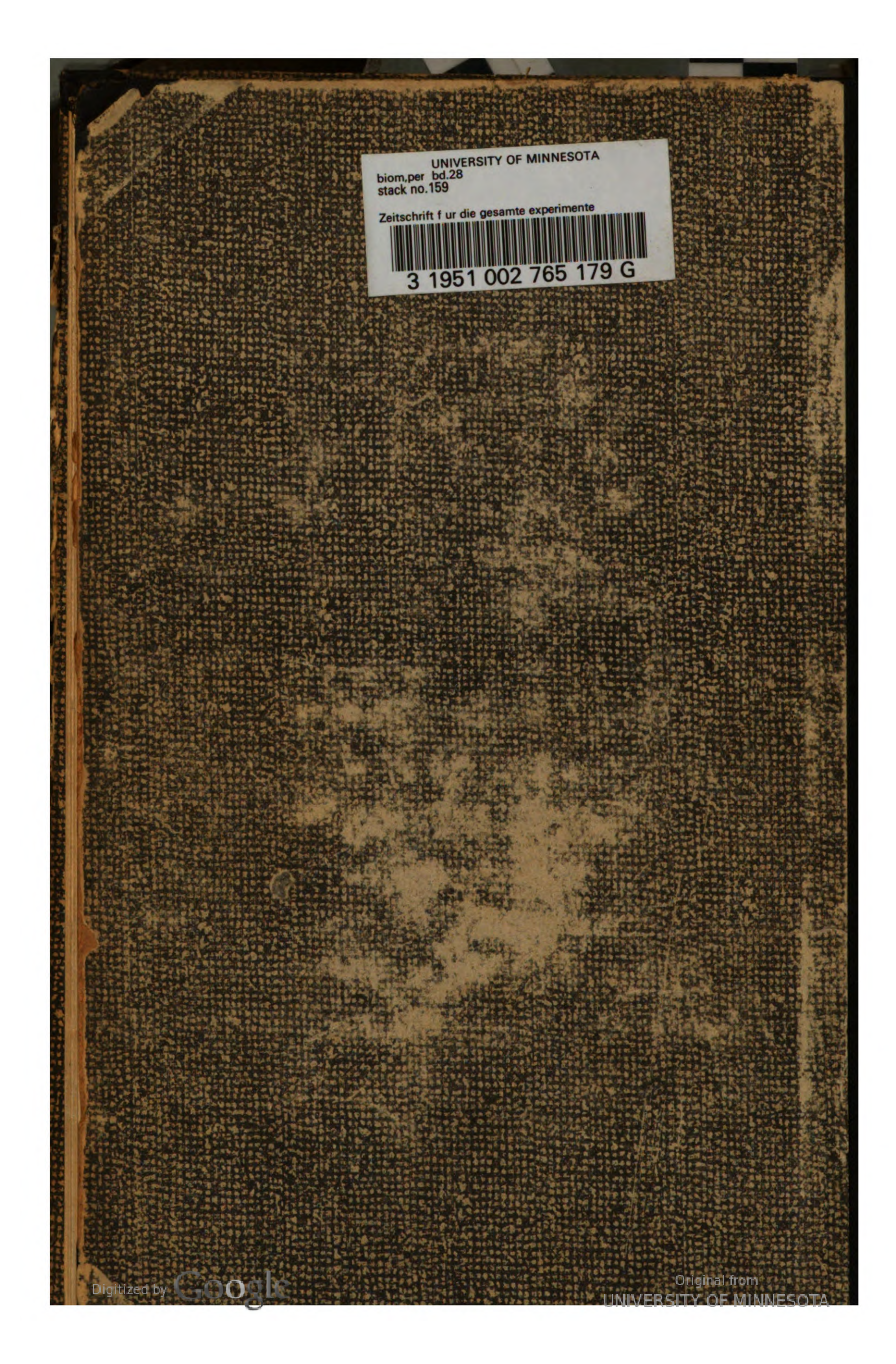
Rewiger, Konrad. Über den Einfluß kleiner Mengen Methylalkohols auf den Stickstoffstoffwechsel. S. 368.

Sato, Michisaburo, siehe Ken Kuré.

Sauer, Walter, siehe Erich Schilf.



Schilf, Erich und *Walter Sauer.* Ergographische Untersuchungen über den Einfluß der Diathermie auf das Leistungsvermögen menschlicher Muskeln. S. 413.
— — Über experimentelle Erzeugung epileptischer Anfälle durch dosierte Starkstromenergie. Einfluß von Maßnahmen pharmakologischer, chirurgischer und serologischer Art auf die künstlich erzeugte Epilepsie. S. 127.
Schkawera, G. L. Über die verschiedenen Stadien der Giftwirkung auf isolierte Organe. S. 305.
Shinosaki, Tetsushiro, siehe Ken Kuré.
Siewert, A. K. Über aktive Diastole. S. 324.
Sung-Sheng, Chou, siehe Walter Dieter.
Tsukiji, Yoshinobu, siehe Ken Kuré.
Wagner, Richard. Über Phlorhizinglykosurie. Nach Versuchen, die an einem Falle besonderer Kohlenhydratstoffwechselstörung angestellt wurden. III. Mitteilung. S. 378.
Wels, P. Untersuchungen zur Frage der inneren Desinfektion. (Reagensglasversuche an Acridinfarbstoffen.) S. 347.


UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.28
stack no.159
Zeitschrift f ur die gesamte experimente
3 1951 002 765 179 G